

Intramyokardiale pH-Messung zur Verminderung
regionaler Ischämien während kardialer
Operationen

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Daniela Schätzing
geboren am 28.05.1983 in Nordhausen

Gutachter:

1. PD Dr. med. Ulrich F. W. Franke, Stuttgart
2. Prof. Dr. med. Michael Bauer, Jena
3. Prof. Dr. C. Schmid, Regensburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 20.01.2009

Abkürzungsverzeichnis

AMI	Akuter Myokardinfarkt
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
ATP	Adenosin Triphosphat
BMI	Body Mass Index
CK	Kreatininkinase
CK-BB	Gehirnspezifische Isoform der Kreatininkinase
CK-MB	Myokardspezifische Isoform der Kreatininkinase
CK-MM	Muskelspezifische Isoform der Kreatininkinase
COPD	Chronic obstructive pulmonal Disease
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
cTNI	Kardiales Toponin I
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EF	Ejektionsfraktion
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IE	Internationale Einheiten
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCA	Linke Koronararterie
LIMA	Linke interne Mammariaarterie
MW	Mittelwert
NYHA	New York Heart Association
PDE	Phosphodiesterase
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIMA	Rechte interne Mammariaarterie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
PK	Phosphokreatin
pTT	Partielle Thromboplastinzeit
TEE	Transösophageales Echo
ZVD	Zentralvenöser Druck

Inhaltsverzeichnis

1 ZUSAMMENFASSUNG.....	1
2 EINLEITUNG.....	3
2.1 Pathophysiologie der Myokardischämie im Rahmen kardiochirurgischer Operationen.....	3
2.2 Strategien der Myokardprotektion im Rahmen kardiochirurgischer Operationen.....	4
2.2.1 Ischämische Induktion und präischämische Konditionierung.....	4
2.2.2 Kardioplegische Lösungen.....	5
2.3 Einfluss der Kardioplegie auf das Myokard.....	14
2.4 Monitoring der Qualität der Myokardprotektion.....	15
3 ZIELE DER ARBEIT.....	19
4 MATERIAL UND METHODIK.....	20
4.1 Versuchsdurchführung.....	20
4.1.1 Art der Operation.....	20
4.1.2 Operationsablauf.....	21
4.1.3 Platzieren der Elektroden.....	22
4.1.4 Monitoring.....	23
4.1.5 Setzen der Marker.....	23
4.2 Datenerfassung.....	24
4.3 Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie.....	25
4.4 Versuchsgruppen.....	25
4.4.1 Alter und Geschlecht.....	26
4.4.2 BMI und Cardiac index.....	26
4.4.3 Präoperative Morbidität.....	27
4.4.4 Operateure.....	32
4.4.5 Präoperative Laborparameter.....	32
4.4.6 Aortenstenose, Mitralsuffizienz und linksventrikuläre Hypertrophie.....	33
4.4.7 Koronarstatus.....	33
4.5 Messparameter.....	34
4.5.1 Hämodynamische Parameter.....	34

4.5.2 Laborparameter.....	34
4.6 Statistische Auswertung.....	35
5 ERGEBNISSE.....	36
5.1 Operative Daten.....	36
5.1.1 Operationszeiten.....	36
5.1.2 Inotrope Unterstützung.....	36
5.1.3 Phosphodiesterasehemmer als weitere medikamentöse Unterstützung.....	38
5.1.4 Kardioplegiegabe und –menge.....	38
5.1.5 Defibrillation.....	39
5.1.6 Blutverlust und Einsatz von IABP.....	40
5.1.7 Transfusionen.....	40
5.2 pH-Werte.....	40
5.2.1 pH-Werte unter verschiedenen Anhaltspunkten.....	43
5.2.2 Outcome bei azidotischen pH-Werten.....	44
5.3 postoperative Werte.....	47
5.3.1 Labor- und hämodynamische Parameter.....	47
5.3.2 Beatmungszeit und Krankenhausaufenthaltsdauer.....	50
5.4 Sondenassoziierte Komplikationen.....	51
5.4.1 Postoperative Komplikationen.....	52
5.4.2 Letalität.....	53
6 DISKUSSION.....	54
6.1 Diskussion der intraoperativen Daten.....	55
6.2 Diskussion der postoperativen Daten.....	57
6.3 Diskussion der pH-Werte.....	59
6.4 Diskussion der Komplikationen	60
6.5 Ökonomischer Hintergrund.....	61
7 SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	62
7.1 Bewertung der Ergebnisse.....	62
7.2 Ausblick.....	63

<u>8 LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>64</u>
<u>9 ANHANG.....</u>	<u>75</u>
<u>9.1 Danksagung.....</u>	<u>75</u>
<u>9.2 Ehrenwörtliche Erklärung.....</u>	<u>76</u>

1 Zusammenfassung

Die myokardiale Ischämie stellt eine der Hauptursachen für postoperative Kontraktilitätseinschränkungen dar. Zum Schutz der Myozyten vor der schädigenden Einwirkung ischämischer Inzidenzen während herzchirurgischer Operationen, stehen verschiedene Kardioplegiestrategien zur Auswahl. Nach welchem Kardioplegieprotokoll die Myokardprotektion gegenwärtig am effizientesten ist, stellt einen Gegenstand aktueller Untersuchungen dar. Dies ist nötig, da auch die etablierten Methoden noch keinen kompletten Schutz vor ischämischen Ereignissen bieten (Crittenden 2001). Die vor einigen Jahren entwickelte intraoperative myokardiale pH-Messung dient der Erfassung regionaler Azidosen. Durch schnelle Intervention und gezielten Einsatz kardioplegischer Schutzmaßnahmen sollen Ischämien verhindert und damit bessere postoperative Ergebnisse erzielt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effektivität der intraoperativen pH-Messung bezüglich der Prävention ischämischer Azidosen zu eruieren und einzuschätzen, ob die Methode für den routinemäßigen klinischen Bedarf sinnvoll ist.

In der Herz- und Thoraxchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena wurde im Zeitraum von Januar 2005 bis Oktober 2005 eine prospektiv randomisierte Untersuchung an 100 Patienten durchgeführt, bei denen eine elektive oder dringliche operative Koronarrevaskularisation oder ein Klappenersatz mittels Herz-Lungen-Maschine erfolgte. Die Behandlungsgruppe erhielt in Abhängigkeit des gemessenen intramyokardialen pH-Wertes Kardioplegie, um ischämisch-azidotische Zustände zu verhindern oder entsprechend zu korrigieren. In der Kontrollgruppe wurde auch bei inadäquaten pH-Werten nur im Rahmen des Standardprotokolls interveniert. Zur Erfassung der Azidität dienten Glasfasermikroelektroden, die in die Vorder- und Hinterwand des linken Ventrikels implantiert wurden und neben der Temperatur den regionalen pH-Wert aufzeichneten. Beide Untersuchungsgruppen waren hinsichtlich ihrer demographischen Kriterien und ihres Gesundheitsstatus nicht signifikant verschieden.

Durch die standardisierte, intraoperative pH-Messung erhoffte man, inadäquaten myokardialen Schutz visualisieren und durch sofortige Intervention eliminieren zu können. Damit könnte das postoperative Outcome der Patienten verbessert werden.

Die Versuchsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Klemmzeit. Es fanden sich keine wesentlichen Unterschiede im Bezug auf die Menge und Dauer der applizierten Inotropika, der acht Stunden postoperativen cTNI-Konzentration und der gesamten postoperativen Krankenhausaufenthaltszeit. Des Weiteren war bezüglich der pH-Werte weder unter den integrierten pH-Werten während der Klemmzeit noch bei den niedrigsten pH-Werten innerhalb der Operationszeit ein signifikanter Unterschied festzustellen. Allerdings fand sich eine erheblich höhere Komplikations- und Reinterventionsrate in der Behandlungsgruppe. Dabei wiesen 15% der Patienten diverse Lazerationen im Bereich der Einstichstellen auf, 5% mussten sich daraufhin einer Reoperation unterziehen. Außerdem fanden sich vermehrt Elektrodendefekte, die den Operationsablauf zeitlich beeinflussten.

Anhand der Daten dieser Studie konnte für das myokardiale pH-Monitoring kein wesentlicher positiver Effekt bestätigt werden. Die verursachten Lazerationen des Myokards führten zu einer Erhöhung des operativen Risikos anstelle zu dessen Senkung. Auf Grund des erhöhten perioperativen Risikoprofils wurde das System bis auf weiteres vom Markt genommen.

2 Einleitung

Das Ziel einer jeden Herzoperation ist ein anatomisch perfektes Ergebnis unter Vermeidung bzw. Begrenzung eines intraoperativen Myokardschadens. Zum Erreichen dieses Ziels bedarf es zunächst einer adäquaten Sicht für den Chirurgen sowie kardioprotektiver Methoden zur Minimierung myokardialer Schäden (Buckberg 1995). Um der entsprechenden Sicht im Operationsfeld gerecht zu werden und ohne störende Blutflüsse arbeiten zu können, wird das Herz in der Regel vom Kreislauf getrennt. Dabei übernimmt die Herz-Lungen-Maschine die Funktion von Herz und Lunge.

2.1 Pathophysiologie der Myokardischämie im Rahmen kardiochirurgischer Operationen

Als Hypoxie bezeichnet man einen Sauerstoffmangel im arteriellen Blut oder im Gewebe von Organismen. Myokardischämie beschreibt dagegen eine Mangeldurchblutung des Herzens, die durch den ungenügenden Abtransport der Stoffwechselprodukte die Produktion energiereicher Phosphate stärker in Mitleidenschaft zieht. Dadurch wirkt sich eine Myokardischämie gefährlicher als eine Myokardhypoxie aus (Born 2005).

Die Isolierung des Herzens bedingt eine Ischämie. Bereits 18-30s nach Beginn einer Ischämie stagniert die aerobe Energiegewinnung. Das Myokard, das unter normalen Bedingungen seinen Energiebedarf aus freien Fettsäuren (50%), Glukose (20%) und Laktat (15%) deckt, stellt sich auf anaerobe Energiegewinnung aus Glukose um (Jennings und Reimer 1981). Dabei entsteht Milchsäure, die zu H^+ -Ionen und Laktat dissoziiert. Es kommt zur sogenannten „Laktatumkehr“, die mit einer merklichen Reduktion von energiereichen Phosphaten einhergeht (Siouffi et al. 1987). Dabei werden im Vergleich zum aeroben Metabolismus mit einer Energiegewinnung von 36 mol ATP pro Mol Glukose nur noch zwei mol ATP gewonnen. Durch inadäquaten Blutfluss und dem damit verbundenem mangelhaften Abtransport der Metabolite wie Laktat und Adenosin, kommt es zur Akkumulation derselben. Dies führt zu einer Verlangsamung der anaeroben Glykolyse und damit der Energiegewinnung (Siouffi et al. 1987). Die entstandenen sauren Metabolite verursachen eine Endothelschädigung mit konsekutiver Gefäßtonusveränderung und einer resultierenden Minderperfusion des Myokards. Mit dem Beginn einer Ischämie kommt es in den geschädigten Zellen zur Elektrolytumkehr, mit einem Kaliumausstrom und Natriumeinstrom und einer daraus resultierenden Verminderung des Na-

trium-/Kalium-Gradientens (Lie et al. 1975). Des Weiteren kommt es zu einer intrazellulären Azidose und einem Anstieg des zytosolischen Kalziums. Die erhöhte Kalziumkonzentration führt zu einer reversiblen Verminderung der kontraktilen Leistungsfähigkeit des Herzmuskels und trägt zu einer mechanischen Dysfunktion bei (Amrani et al. 1999). Azidose per se besitzt einen hochgradig negativ inotropen Effekt auf das Myokard, inhibiert die Glykolyse, welche für die Generierung von Adenosintriphosphat zuständig ist und hemmt die Funktion einiger myokardialer Kontraktionsproteine (Orchard und Kentish 1990, Rovetto et al. 1975).

Intraoperativ auftretende Ischämieschäden, die durch die Qualität der Myokardprotektion bestimmt werden, machen myokardiale Protektionsverfahren essentiell für Operationen am Herzen (Franke et al. 2001).

2.2 Strategien der Myokardprotektion im Rahmen kardiochirurgischer Operationen

2.2.1 Ischämische Induktion und präischämische Konditionierung

Verursacht durch das ständig steigende Alter der Patienten, immer stärker vorgeschädigten Herzen und immer längeren und komplexeren Operationen, kommt der Myokardprotektion wachsende Bedeutung zu (Born 2005). Inadäquate Myokardprotektion, die zu einem perioperativen myokardialen Schaden führt, war seit Beginn der Herzchirurgie einer der Hauptgründe für die Morbidität und Letalität nach einer technisch erfolgreichen Korrektur von Herzfehlern (Beyersdorf 2005). Außerdem zieht der kardiale Schaden, der aus einer insuffizienten Myokardprotektion resultiert, ein sogenanntes Cardiac Low Output Syndrom mit konsekutiv prolongiertem Krankenhausaufenthalt nach sich und kann sich in späterer myokardialer Fibrose manifestieren (Buckberg 1995, Earp und Mallia 1997).

In den Anfängen der Herzchirurgie war die ischämische Induktion eines Herzstillstandes die übliche Methode. Allerdings trat durch die dabei produzierten sauren Metabolite ein teilweise irreversibler Schaden der Myozyten auf. Melrose und seine Mitarbeiter beschrieben erstmals das Prinzip der Kardioplegie als Myokardprotektion, als sie 1955 die erste Operation am Herzen durchführten, bei der sie zum Erreichen der Asystolie von hypertonem Kalium-Citrat-Blut Gebrauch machten (Melrose et al. 1955). Da diese Methode durch unzureichende klinische Testphasen zu unberechenbaren Ergebnissen führte, wurde der Einsatz der Kardioplegie zunächst für fast 20 Jahre aufgegeben. Das Konzept der Kardioplegie wurde dann durch weitere Untersuchungen von Kirsch (Kirsch et al. 1972), Gay und Ebert (Gay und Ebert 1973),

Bretschneider (Bretschneider et al. 1975) und Hearse (Hearse et al. 1976) weiterentwickelt. Als weiteres myozytäres Protektionsverfahren, durch das die Ischämietoleranz erhöht werden kann, gilt die ischämische Präkonditionierung. Erstmals wurde dieses Verfahren 1986 von Murry und seinen Kollegen beschrieben. Dabei kommt es durch flüchtige präoperative Ischämieepisoden zur myozytären Freisetzung von Adenosin, das bei präischämischer Infusion einen protektiven Effekt auf das Myokard ausübt (Lasley et al. 1990). Mittlerweile ist das Präkonditionieren nicht mehr nur auf Limitierung der Infarktgröße beschränkt, sondern es schützt des Weiteren auch vor Arrhythmien, verringert myozytäre Azidose und schwächt postischämische Kontraktionsdysfunktionen (Cleveland et al. 1996, Steenbergen et al. 1993). Auch Insulin fand in der Thematik der Protektionsverfahren Anwendung, da es die Aktivität der Pyruvatdehydrogenase steigert und damit zu einer verbesserten myokardialen Aufnahme von Laktat und Pyruvat führt (Crittenden 2001). Dadurch ist eine schnellere Rückkehr zum aeroben Metabolismus möglich.

2.2.2 Kardioplegische Lösungen

Kardioplegie beschreibt den Schutz des Myokards durch das künstliche Induzieren eines reversiblen Herzstillstandes. Trotz einer Unzahl von wissenschaftlichen Studien in den vergangenen 30 Jahren wird die Methodik der Kardioplegie sehr kontrovers diskutiert, da neben den Fragen der optimalen Temperatur und Zusammensetzung der Lösungen auch die Art und Richtung der Applikation sehr unterschiedlich gehandhabt werden (Earp und Mallia 1997). Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Kardioplegietypen entwickelt, um den unterschiedlichen Anforderungen im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffes gerecht zu werden. Alle Kardioplegielösungen sollen folgenden Anforderungen gerecht werden: der möglichst sofortigen Ruhigstellung des Herzens, der Versorgung des Myokards mit Substraten und Energie, der Pufferung der sauren Stoffwechselprodukte, die damit verbundene Minimierung der Ischämiezeit und der Bypasszeit, sowie allzeit gute Sicht und kontinuierliche Arbeitsmöglichkeit für den Operateur (Buckberg 1995). Außerdem sollte sie membranstabilisierende Zusätze enthalten und hyperosmolar sein, um die Entstehung eines Myokardödems zu verhindern.

Die kardioplegische Protektion ist von allen Myokardprotektionen als die effektivste beschrieben wurden die Ischämietoleranz zu verlängern (Born 2005). Der Energiegehalt sowie der Energieumsatz des Myokards kann durch die Kardioplegie stark beeinflusst werden. Der Gehalt an Adenosintriphosphat und Phosphokreatin ist umso höher, je niedriger der Sauerstoffverbrauch des Myokards ist (Kübler 1968).

Andere Möglichkeiten die Ischämietoleranz des Myokards zu verlängern sind die Senkung der Körpertemperatur um 10°C, die zu einer Verdopplung der Ischämietoleranz führt, oder durch lokale Kälteanwendung, z.B. durch Anwendung von Eiswasser.

Kristalloide versus Blutkardioplegie

Nachdem Melrose und seine Mitarbeiter 1955 mit der Kalium-Citrat-Kardioplegie die Grundlage für eine solide Myokardprotektion gelegt haben, erschienen zahlreiche Studien bezüglich der Kardioplegielösungen, zur Optimierung von Ischämietoleranz und Myokardprotektion. Es entstanden verschiedene Kardioplegielösungen, wie 1972 die Lösung nach Kirsch (Kirsch et al. 1972), 1973 die Lösung nach Gay und Ebert (Gay und Ebert 1973) und 1976 die St. Thomas-Lösung nach Hearse (Hearse et al. 1976). Allen kristalloiden Lösungen gemeinsam ist die primäre Flüssigkeitsbasis, wie z.B. Ringerlaktat, die mit verschiedenen Zusatzstoffen, unter anderem Ziträt-Phosphat-Dextrose, Kaliumchlorid, Albumin, Glutamat, Aspartat, 5%-Glukose und Wasser versetzt wird (Buckberg 1995, Earp und Mallia 1997).

Bretschneider entwickelte 1979 eine modifizierte kristalline, nichtkolloidale Kardioplegielösung, die unter anderem einen Histidin-Puffer als Zusatz enthält (Übersicht 1). Dadurch wird eine Azidose extrazellulär abgepuffert und eine Zellazidose verhindert, sowie durch den Glykogenabbau die Energiebereitstellung verbessert (Bretschneider et al. 1975).

Übersicht 1: Zusammensetzung der kristallinen Kardioplegie nach Bretschneider

- Kaliumchlorid	9 mmol/l
- Natriumchlorid	15 mmol/l
- Magnesiumchlorid (6 H ₂ O)	4 mmol/l
- Histidin Hcl (H ₂ O)	18 mmol/l
- Histidin	180 mmol/l
- Tryptophan	2 mmol/l
- Mannitol	30 mmol/l

Durch die Verwendung des organischen Puffers in der Bretschneider-Kardioplegie konnte mit der Verlängerung der Ischämiezeit um den Faktor drei bis fünf ein entscheidender Fortschritt in der Myokardprotektion erzielt werden (Beyersdorf 1996). Weitere kristalline Lösungen mit nichtkolloidaler Wirkweise sind die St. Thomas-Lösung nach Hearse und die Kirklin-Kardioplegie. Die Hamburg-Eppendorf-Kardioplegie ist die einzige kristalline Lösung, die mit Sauerstoff angereichert ist. Bei dieser Lösung erfolgt der Wirkmechanismus über Natrium- und Calciumentzug. Im Unterschied zu den kristallinen Lösungen besitzen die kolloidalen Lösun-

gen wie die HAES-Kardioplegie und die Blutkardioplegie eine höhere Viskosität. Dadurch kann der Bedarf an zu verabreichender Kardioplegielösung reduziert werden (Born 2005).

Ein Nachteil kristalliner Lösungen ist das Fehlen von Sauerstoffträgern, die die Basis für aerobe Glykolyse darstellen. Dadurch besitzen diese Lösungen eine ineffektive Myokardprotektion bei Temperaturen über 20°C und bewirken bei normothermen und milden hypothermen Bedingungen eine anaerobe Energiegewinnung, die für den erhöhten Energie- und Sauerstoffbedarf unzureichend ist. Zum Ausgleich dieses Defizits wurde im Jahre 1978 Blut als das optimale Kardioplegiemedium von Buckberg und Mitarbeitern beschrieben (Follette et al. 1978). Die Blut-Kardioplegie nach Buckberg besteht aus oxygeniertem Blut aus der Herz-Lungen-Maschine und einer kristalloiden Lösung im Verhältnis von 4:1 (Übersicht 2). Die Applikation der Kardioplegie nach Buckberg erfolgt wie die der kristallinen Lösungen bei Temperaturen zwischen 4°C und 8°C.

Übersicht 2: Zusammensetzung der Blutkardioplegie nach Buckberg

- | | |
|--|------------------------------------|
| 1. Oxygeniertes Blut aus dem Oxygenator der Herz-Lungen-Maschine | |
| 2. Lösung I (Initiierung des kardialen Arrests)
= Lösung II + 40 ml Kaliumchlorid 7,45 % = 40 mval Kaliumchlorid | |
| 3. Lösung II (Fortsetzung der Kardioplegie) | |
| - Kaliumchlorid | 10,0 mg |
| - Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat | 62,5 mg |
| - Citronensäure | 75,0 mg |
| - Natriumchlorid | 618,6 mg |
| - Natriumcitrat-Dihydrat | 657,7 mg |
| - Glucose-Monohydrat | 15,7 mg |
| - H ₂ O | ad 395,0 ml
(dampfsterilisiert) |

Das Vorhandensein von Sauerstoffträgern, die auch den über Basalwerte hinaus erhöhten Energiebedarf für Zellreperaturvorgänge decken können, ist nur ein positiver Teilaspekt der Kardioplegie (Rosenkranz et al. 1986). Ein weiterer Vorteil ist der Proteingehalt und der dadurch erhöhte onkotische Druck der Lösung, der ein myokardiales Ödem sowie eine systemische Wassereinlagerung verhindert. Der Proteinanteil im Blut trägt zusätzlich zur Pufferkapazität der Lösung bei. Die enthaltenen Erythrozyten haben positive rheologische Auswirkungen auf die Mikrozirkulation (Bodenhamer et al. 1983) und wirken durch ihre endogenen Radikalfänger, Glutathion und Superoxid-Dismutase, den sauerstoffvermittelten Zellschaden während der Reperfusion entgegen (van Asbeck et al. 1985). Die Anwendung der Blutkardio-

plegie zur Myokardprotektion ist mittlerweile nicht nur bei Hochrisikopatienten Mittel der Wahl (Robinson et al. 1995). Besonders bei langen Aortenklemmzeiten, notfallmäßigen Operationen von Hochrisikopatienten und Patienten nach akutem Myokardinfarkt bietet die Anwendung von warmer, blutkardioplegischer Reperfusion größtmögliche Sicherheit (Allen et al. 1992, Beyersdorf et al. 1991, Kirklin 1990).

Antegrade versus retrograde Applikation

Die Voraussetzung für eine optimale Myokardprotektion ist die adäquate, homogene Verteilung der Kardioplegie in alle Myokardbereiche. Es stehen verschiedene Applikationsformen der Kardioplegie zur Verfügung. Die antegrade Kardioplegiegabe beschreibt die Applikation über den natürlichen Weg. Die Lösung wird dabei entweder in die Aortenwurzel oder aber nach Eröffnung der Aorta direkt in die beiden Koronarostien verabreicht. Diese Technik ermöglicht eine leichte Handhabbarkeit, verbesserte metabolische Erholung des Myokards, einen zügig eintretenden Herzstillstand und sichert des Weiteren kontinuierlich hohe Flussraten (Yau et al. 1993). Bei Patienten mit subtotalen Stenosen oder kompletten Okklusionen der Koronararterien kann allerdings bei antegrader Applikation eine Mangelverteilung der Lösung unter Aussparung einzelner Abschnitte auftreten (Buckberg 1995). Insbesondere diese bereits vorgeschädigten Myokardareale werden durch die antegrade Applikation der Kardioplegie am schlechtesten geschützt. Darüber hinaus wird diese Technik häufig mit Koronarembolien assoziiert, da durch die antegrade Kanülierung arteriosklerotische Plaques gelöst werden können (Earp und Mallia 1997).

Alternativ steht die retrograde Kardioplegiegabe zur Verfügung, bei der die Kardioplegie entweder über den Sinus coronarius entgegen der physiologischen Perfusionsrichtung in die Koronarvenen oder direkt in den rechten Vorhof appliziert wird (Buckberg 1990). Die Lösung fließt dann nach passieren des Myokards über die Koronarostien heraus. Die Vorteile der retrograden Gabe liegen in der Vermeidung der direkten Kanülierung der Koronarien, wodurch direkte Läsionen oder sekundär auftretende, reparaturbedingte Ostiumstenosen vermieden werden können. Ferner ermöglicht sie den Kardioplegiefluss auch in Gebiete, die durch okkludierte Arterien versorgt werden (Biagioli et al. 1993, Evora et al. 1992). In einer Studie konnte bei diesen Patienten bessere postoperative Ergebnisse mit geringeren cTNI-Konzentrationen nach retrograder Applikation erzielt werden (Franke et al. 2001). Die retrograde Kardioplegiegabe kann isoliert oder ergänzend zur antegraden Perfusion eingesetzt werden. Weiterhin werden durch dieses Verfahren bessere Bedingungen für den Operateur geschaffen, da diese Applikationsvariante weniger Unterbrechungen bedarf. Außerdem ist eine frühzeitige

Perfusion in myokardialen Regionen möglich, die durch einen arteriellen Bypass versorgt werden (Cohen et al. 1999, Gundry und Kirsh 1984). Im Falle einer nichtselektiven Applikation über den Sinus coronarius, sondern der ungenauen Applikation über den rechten Vorhof, bedarf die retrograde Applikation jedoch höheren Volumina, um das rechte Herz zu füllen. Dementsprechend werden auch höhere Kaliummengen appliziert, die ein anschließendes Pacing bedingen und in eine kritische, systemische Hyperkaliämie resultieren können (Buckberg 1990, Ikonomidis et al. 1995). In einzelnen Studien sind trotz optimaler Flussbedingungen signifikante Laktatproduktionen im Vergleich zur antegraden Kardioplegiegabe zu verzeichnen (Ikonomidis et al. 1995). Insbesondere der rechte Ventrikel ist aufgrund anatomischer Verhältnisse gefährdet nicht ausreichend mit der Kardioplegielösung gespült zu werden und anschließend einen Ischämieschaden zu entwickeln (Cohen et al. 1999, Ikonomidis et al. 1995). Die retrograde Perfusionstechnik bedarf größter Erfahrung des Operateurs zur Gewährleistung der korrekten Lage der Kardioplegiekatheter und Bewahrung des Perfusionsdrucks unterhalb von 40 mmHg, um Myokardödeme und Koronarsinusrupturen zu vermeiden (Cohen et al. 1999).

Die Kombination von antegrader und retrograder Kardioplegieapplikation scheint gerade bei langen und komplexen Klappenoperationen für den myokardialen Schutz vorteilhaft zu sein, da sie einen ununterbrochenen Operationsablauf gewährleistet, die Laktatproduktion minimiert wird, die ATP-Level intraoperativ konstant gehalten werden und die metabolische Erholung nach der tangentialen Aortenklammung verbessert wird (Chitwood et al. 1995, Cohen et al. 1999). Nach Beyersdorf ist die Kombination die derzeit beste Variante, die die Vorteile beider Verfahren vereint und in einer signifikant besseren Sauerstoffversorgung, sowie ventrikulären Funktion resultiert (Biagioli et al. 1993, Buckberg 1995, Beyersdorf 2005).

Hypothermie versus Normotherme Kardioplegie

Seit den späten sechziger Jahren war die kalte Kardioplegie mit systemischer Hypothermie durch die Reduktion des Sauerstoff- und Energiebedarfs der Goldstandard zur Myokardprotektion (Earp und Mallia 1997, Rosenkranz et al. 1986). Shumway (Shumway et al. 1959) und Bigelow (Bigelow et al. 1950) waren entscheidend daran beteiligt, die Hypothermie als eine wichtige Methode zur Myokardprotektion zu identifizieren. In den 1950er Jahren wurden verschiedene Tierversuche gemacht, die eine direkte Korrelation zwischen der Temperatur und der metabolischen Stoffwechsellage aufzeigen konnten (Bigelow et al. 1950). Die extrakorporale Zirkulation wurde 1958 durch Sealy mit der Hypothermie kombiniert und ist mit der dar-

aus resultierenden inneren Abkühlung durch Blutstromkühlung bis heute noch das Verfahren der Wahl (Böttger 2005).

Da die Hypothermie auf dem Konzept des Reaktionsgeschwindigkeit-Zeit-Gesetzes beruht, kann die myokardiale Ischämietoleranz durch eine Temperatursenkung um 10°C verdoppelt werden. Rosenkranz und Mitarbeiter konnten experimentell nachweisen, dass mit kalter Blutkardioplegie auch nach vierstündiger Aortenklammung eine vollständige Erholung des Myokards möglich ist, während schwere Funktionseinbußen des Myokards bei nur 45-minütiger Ischämiezeit unter normothermen Bedingungen auftraten (Rosenkranz et al. 1986). Der entscheidende Effekt bei diesem Konzept beruht auf Minimierung der zellulären Stoffwechselaktivität und einer damit verbundenen Erhöhung der Toleranzbreite der Gewebe bei ischämischen Zuständen durch einen verminderten Sauerstoffverbrauch und einer reduzierten anaeroben Laktatproduktion (Allen et al. 1992, Ikonomidis et al. 1995). Unter dieser Technik konnten auch die postoperative ventrikuläre Funktion verbessert und die Adenosintriphosphat-Level beibehalten werden. Ein weiterer Vorteil der Hypothermie besteht in der verbesserten Organprotektion insbesondere durch Abwendung neurologischer Schäden, denn pro °C Temperaturabfall sinkt die cerebrale Stoffwechselrate um 7% (Hearse et al. 1976). Dabei ist zu beachten, dass die wesentliche Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs nicht allein durch die Hypothermie zustande kommt, sondern auch mit der elektromechanischen Aktivität des Herzens korreliert (Lichtenstein et al. 1991). Daher ist der niedrigste Sauerstoffbedarf beim stillstehenden, entlasteten Herzen zu verzeichnen. Um den Erhaltungsstoffwechsel für ein in Ruhe arbeitendes Herz zu gewährleisten, sind ungefähr 7-10 ml sauerstoffreiches Blut pro 100g Herzgewicht und Minute notwendig. Beim normotherm induzierten Herzstillstand beträgt der Sauerstoffbedarf nur 1 ml/100g/min, was einer Dezimierung von ca. 90% entspricht. Unter Reduzierung der myokardialen Temperatur von 37°C auf 18°C und Verwendung einer kardioplegischen Lösung, kann der Sauerstoffverbrauch des stillstehenden Herzens auf bis zu 0,25 ml/min/100g Herzgewicht reduziert werden (Buckberg et al. 1977, Preusse et al. 1987), was einer Reduktion von 95% im Vergleich zum in Ruhe arbeitendem Herzen entspricht. Bei einem weiteren Absinken der myokardialen Temperatur auf ca. 10°C lässt sich nur eine unwesentliche zusätzliche Reduktion des Sauerstoffkonsums verzeichnen (Lichtenstein et al. 1991).

Nachteilig bei dem hypothermen Kardioplegieverfahren ist die Verlängerung der Bypass-Zeit um die Abkühl- und Aufwärmzeit (Böttger 2005), die höhere Viskosität, der verminderte cerebrale Blutfluss und der erhöhte pulmonale und vaskuläre Gefäßwiderstand. Die Anwendung

hypothermer Kardioplegie führt weiterhin zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der Thrombozyten sowie einer Abnahme von Thrombin-Antithrombin-Komplexen, die die häufigen postoperativen Blutungsinzidenzen unter hypothermer Myokardprotektion bedingen (Barden und Hansen 1995, Boldt et al. 1996, Boldt et al. 1993, Buckberg 1995, Teoh et al. 1987, Yau et al. 1992). Veränderungen sind auch bei den Leuko- und Lymphozyten und dem Komplementsystem zu verzeichnen. Inflammatorische Reaktionen verstärken sich (Buckberg 1995, Speziale et al. 2000). Beim Abgang vom hypothermen kardiopulmonalen Bypass werden vermehrt inotrope Substanzen zur Unterstützung des Herz-Kreislaufsystems benötigt (Nappi et al. 2002). Zusätzlich stellte man fest, dass kalte Kardioplegie eine perioperative myokardiale Dysfunktion bewirkt, möglicherweise durch das Auswaschen von Zwischenprodukten des Krebs-Zyklus, wie Aspartat und Glutamat (Ikonomidis et al. 1995).

Tiefe Hypothermie kann verschiedene ungünstige Auswirkungen auf das Myokard haben. Es kommt zur Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, da die Sauerstoffabgabe temperaturabhängig erfolgt (Abbildung 1).

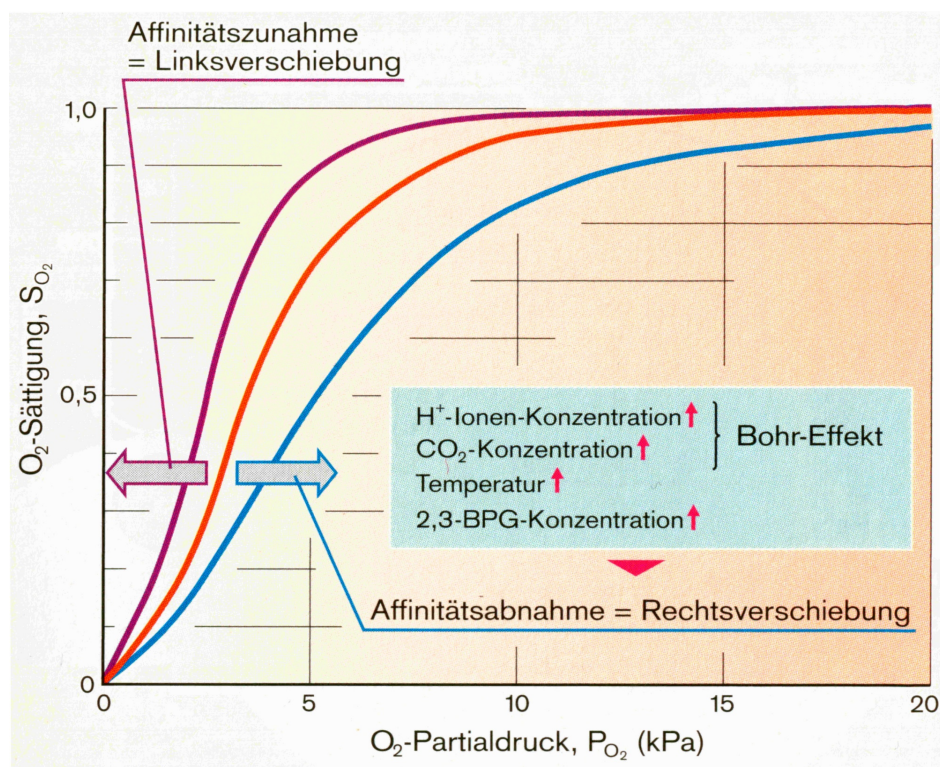


Abbildung 1: Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins (aus Klink/Silbernagel „Lehrbuch der Physiologie“ Georg Thieme Verlag, S. 242)

Die Affinität des Sauerstoffmoleküls an das Hämoglobin nimmt zu, dadurch verschlechtert sich die Sauerstoffabgabe an das Gewebe. Auch die Erholung des myokardialen Sauerstoffkonsums verzögert sich unter hypothermen Bedingungen und ist selbst 20 Minuten nach der Öffnung der Aortenklemme noch so niedrig, dass der nach dem Übergang in den Sinusrhythmus ansteigende Energiebedarf nicht gedeckt werden kann und auf anaerobe Energiegewinnung umgeschaltet werden muss (Kamlot et al. 1997, Yau et al. 1993). Durch die Inaktivierung der Natrium/Kalium-Pumpe verringert sich die Membranstabilität und Ödeme können vermehrt auftreten (Kaijser et al. 1985). Bei systemischer Hypothermie fließt über einige Kurzschlussverbindungen das Blut vermehrt in die Skelettmuskulatur, mit einer daraus resultierenden Blutflussverminderung in den Karotiden, Mesenterial- und Nierenarterien (Cook et al. 1996). Hypothermie setzt die Schwelle für das kardiale Flimmern herab, was eine Prädisposition für kardiale Arrhythmien darstellt (Böttger 2005, Nappi et al. 2002). Weitere Parameter, die sich unter hypothermen Bedingungen im Blut ändern, sind die Löslichkeit von Gasen, der sinkende Anästhetikabedarf und der auf Grund geringerer Dissoziation leicht ansteigende pH-Wert.

Einige Studien zeigten, dass die Verzögerung der metabolischen und funktionalen kardialen Genesung ursächlich in der hypothermen Inhibierung myokardialer Enzyme zu suchen war, die nach dem kardioplegischen Stillstand für längere Zeit inaktiv blieben (Cohen et al. 1999). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass eine terminale, warme (37°C) blutkardioplegische Infusion, ein so genannter „Hot shot“, vor dem Öffnen der Aortenklemme die frühe metabolische Erholung des Herzens förderte und den Reperfusionsschaden nach regionaler Ischämie limitierte, während der elektromechanische Herzstillstand noch bestehen blieb (Teoh et al. 1986). Durch die normotherme Umgebung konnten temperaturabhängige Enzymfunktionen frühzeitig wieder reetabliert werden und den Übergang in einen aeroben Metabolismus fördern. Außerdem konnten azidotische Zustände abgepuffert und die Kalziumüberladung limitiert werden (Buckberg 1987). Durch den noch aufrechterhaltenen Herzstillstand konnte das vorhandene ATP zur Regenerierung ischämisch induzierter zellulärer Prozesse genutzt sowie die Energiereservoirs wieder aufgefüllt werden, anstatt unnötige kontraktile Aktivität beizubehalten (Acar et al. 1991, Cohen et al. 1999). Normotherme Kardioplegie kann sowohl vor der ersten, kalten Kardioplegiegabe, als sogenannte warme Induktion, gegeben werden, oder als „Hot Shot“ vor dem Beginn der Reperfusion. Beide Varianten verbessern neben der metabolisch myokardialen Erholung auch die postarretierte ventrikuläre Funktion und

senken die Morbidität und Mortalität nicht nur bei anginösen, energielosen Herzen (Hayashida et al. 1994, Matsuura et al. 1993, Teoh et al. 1986).

Das Konzept der normothermen Blutkardioplegie fand erstmals 1983 klinischen Einsatz, basierend auf der Erkenntnis, dass normotherme Myokardprotektion den Sauerstoffverbrauch genauso senken kann wie kalte Kardioplegie, ohne die schädigenden Effekte, ventrikuläre Arrhythmie und Atrioventrikulären Block der Hypothermie aufzuweisen (Earp und Mallia 1997). Die ersten Ergebnisse mit dieser Technik veröffentlichte 1991 Lichtenstein, der die Auswirkungen antegrader normothermer Kardioplegieapplikation beschrieb (Lichtenstein et al. 1991). Dabei stieß er auf eine signifikante Reduzierung perioperativer Infarzierung, geringerer postoperativer Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe und eine spontane Wiederkehr des Sinusrhythmus bei 99% der Patienten. Die verbesserte Funktion des sarkoplasmatischen Retikulums unter Normothermie schien durch die bessere Regulierung des Kalziumhaushalts die Ursache für die bessere postoperative Ventrikelfunktion zu sein (Liu et al. 1994). Es zeigte sich, dass nicht die Temperatur der myokardprotektiven Lösung den Herzstillstand verursacht, sondern die Lösungszusammensetzung, die die elektromechanische Arbeit des Herzens eliminiert, entscheidend ist (Lichtenstein et al. 1991).

Trotz der dargestellten Vorteile der Normothermie scheint diese nicht für jede Situation adäquat zu sein. Durch den temperaturbedingten, erheblichen vasodilatatorischen Effekt während der extrakorporalen Zirkulation fand sich ein relevanter hämodynamischer Nachteil, der hohe Dosen von Vasopressoren erforderlich machte, um einen systemischen arteriellen Blutdruck über 50 mmHg aufrechtzuerhalten (Christakis et al. 1992). Außerdem kommt es unter Normothermie verstärkt zur Degranulation von Neutrophilen sowie zur Komplementaktivierung, Histaminfreisetzung und steigenden Konzentrationen von C3a und C4a (Earp und Mallia 1997, Nappi et al. 2002). Die normotherme Myokardprotektion verbessert zwar den perioperativen myokardialen Metabolismus mit keiner bis geringer Laktatfreisetzung in der Reperfusion und schneller metabolischer Erholung nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses, aber durch den steigenden Sauerstoffbedarf unter isothermen Bedingungen wäre eine kontinuierliche Kardioplegiegabe von Nöten, die jedoch den normalen Operationsablauf und die Sicht im Operationsfeld erheblich beeinträchtigen würde (Lichtenstein et al. 1991, Menasche et al. 1992) und mit hyperkalämischen Tendenzen einhergeht. Denn bereits eine 15-minütige Unterbrechung der warmen Lösungsapplikation verursacht eine kardiale Ischämie (Ikonomidis et al. 1995). Zudem steigen perioperativ unter normothermen Bedingungen die

Katecholaminkonzentrationen im peripheren Blut, die zwar einerseits zur Verbesserung der systolischen Funktion beitragen und stimulierend auf die kardiale Kontraktilität einwirken können, jedoch auch zu einer Exazerbation ischämischer Zellschäden führen (Yau et al. 1993). Nichtsdestotrotz schützt intraoperative systemische Normothermie vor einem kälteinduziertem Thrombozytenschaden und reduziert signifikant postoperative Blutungsinzidenzen (Yau et al. 1992). Kritiker der normothermen Kardioplegie weisen auf eine Verminderung der Adenosintriphosphatkonzentration und einen Anstieg der Laktatproduktion hin (Yau et al. 1993). Demgegenüber konnte ein erhöhter kardialer Index nach kardiopulmonalen Bypass nachgewiesen werden (Kamlot et al. 1997). Ein Kompromiss wird von vielen Herzchirurgen durch die Anwendung einer lauwarmen (29°C) Kardioplegie praktiziert, die im Vergleich zur kalten Kardioplegie die postoperative linksventrikuläre Funktion verbessert, kein weiteres Pacing benötigt um den Rhythmus wiederherzustellen und im Vergleich zu warmer Kardioplegie die Produktion von Laktat und anderen sauren Metaboliten reduziert und keiner kontinuierlichen Infusion bedarf (Hayashida et al. 1994).

2.3 Einfluss der Kardioplegie auf das Myokard

Für die Myokardprotektion kommen Lösungen mit unterschiedlicher Zusammensetzung zum Einsatz. Am häufigsten findet eine hyperkalämische Lösung Anwendung. Depolarisation mit Kalium stellt im Vergleich zur Hyperpolarisation eine fundamentale Komponente der modernen Kardioplegie dar. Eine hyperkalämische Lösung wirkt auf zweierlei Arten: zum Ersten durch eine Verminderung des Ruhepotentials infolge Abflachung des Gradienten von intrazellulärer Kaliumkonzentration zu extrazellulärer Kaliumkonzentration, zum Zweiten durch eine Erhöhung der Kalium-Leitfähigkeit der erregenden Membran (Atoni 2000). Eine Erhöhung der Kaliumkonzentration über 8 mmol/l, wie das bei den kardioplegischen Lösungen der Fall ist, reduziert die Leitungsgeschwindigkeit und die Erregbarkeit, verkürzt die Aktionspotentialdauer, vermindert dadurch die Kontraktionskraft und lähmt schließlich auch die Automatie der Erregungsleitungszentren (Antoni 2000). Unter dem Einfluss von Hyperkaliämie kommt es zur Depolarisation der Membran, die über elektromagnetische Entkopplung bis zur Asystolie führt und neue elektrische Impulse unterdrückt. Der hohe Kaliumgehalt induziert einen schnellen Herzstillstand und bietet den besten protektiven Effekt bezüglich eines Ischämie-Reperfusionsschadens (An et al. 2003), aber führt auch zu einer signifikanten myozytären Schwellung und verminderten Kontraktilität, die einen möglichen Mechanismus myokardialer Erschöpfung darstellt (Mizutani et al. 2006).

Hearse identifizierte Magnesium als einen weiteren wichtigen Faktor in protektiver Hinsicht, der auch durch seine regulative Funktion bezüglich der Kalziumkanäle eine wichtige Rolle spielt (Hearse et al. 1978). Magnesium wirkt durch seine antagonisierende Wirkung am Typ-L-Kalzium-Kanal kardioprotektiv und reduziert dadurch den Kalziumeinstrom in die Zelle (Caputo et al. 1998). Eine Senkung der Magnesiumkonzentration führt zu einer erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration und zur Entwicklung reaktiver freier Sauerstoffradikale. Es werden inflammatorische Zytokine freigesetzt, wodurch ein Ischämie-Reperfusionsschaden auf zellulärer Ebene entstehen kann (Kurabayashi 2005). Der Energieverbrauch des Myokards ist umso geringer, je schneller der Herzstillstand erfolgt. Der metabolische Bedarf der Myozyten wird währenddessen reduziert, nichtsdestotrotz arbeiten einzelne energieabhängige Prozesse, wie die Natrium-Kalium-ATPase und die sarkoplasmatisch-retikuläre Kalzium-ATPase nach einem depolarisationsinduzierten Herzstillstand weiter (Cleveland et al. 1996). Der Energiebedarf dieser arbeitenden Ionenpumpen sowie deren Ionenbeförderung könnte durch den Energieverbrauch und dem gestörten ionalen Gleichgewicht zum Ausmaß ischämischer Zellschäden beitragen (Cohen et al. 1993). Cohen und seine Mitarbeiter argumentierten, dass hyperpolarisierte Membranen ihrem Ruhepotential näher liegen und fanden Verbesserung im funktionalen Outcome bei hyperpolarisierten Herzstillständen. Trotzdem ist die hyperkalämische Kardioplegie mit resultierender depolarisierender Wirkung derzeit die am Häufigsten genutzte Strategie zur Induktion eines Herzstillstandes.

2.4 Monitoring der Qualität der Myokardprotektion

Das Monitoring der intramyokardialen Temperatur war lange Zeit die meist genutzte Methode, um zusätzlichen myokardialen Kühlungsbedarf aufzudecken (Chiu et al. 1979). Allerdings ist diese Methode nicht sensitiv genug, den Grad des Ischämieschadens zu repräsentieren, da sich ischämische Veränderungen auch unter konstanten Temperaturen entwickeln können (Khuri et al. 1983, Lange et al. 1983). Ein myokardialer pH-Wert von 7,0 kann beispielsweise bei Temperaturen zwischen 5° und 35°C erreicht werden (Dearani et al. 2001).

Intraoperative myokardiale Azidose stellte lange Zeit einen unvorhersehbaren Einflussfaktor dar, da sie mit gewöhnlichen klinischen Methoden nicht detektiert werden konnte. 1972/73 beschrieben Knoll und seine Kollegen die epikardiale Oberflächenmessung der intraoperativen pH-Werte. Allerdings war diese Messmethode unfähig den Schweregrad ischämischer Prozesse in tiefergelegenen, empfindlicheren Gewebsschichten angemessen reflektieren zu können und fand damit keinen Eingang in die Klinik (Knoll et al. 1973).

Einige Studien analysierten die Effektivität der myokardialen Protektion anhand von Sauerstoff- und Laktatextraktion während des kardiopulmonalen Bypasses (Crittenden 2001). Auch die Messung des intramyokardialen CO_2 , die mit dem pH-Wert korreliert, kann auf die funktionale Erholung nach ischämischen Zuständen schließen lassen (MacGregor et al. 1974). Eine Unterbrechung des Koronarflusses in einem Segment resultiert in einem schnellen Anstieg von H^+ und CO_2 . Auch Gewebsazidose resultiert durch die Karbonanhydrasereaktion in einer gesteigerten CO_2 -Produktion. Die Fähigkeit jeder Zelle H^+ und CO_2 herzustellen, ist ein Maß ihrer Lebensfähigkeit. Sinkende Konzentrationen beider Elektrolyte weisen auf einen progressiven ischämischen Zellschaden hin (Khabbaz et al. 2001). Allerdings ist die CO_2 -Konzentration als Parameter nicht annähernd so sensitiv wie der intramyokardiale pH-Wert zur Detektion einer Azidose.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass höhere pH-Werte während der Aortenklemmzeit mit einer verbesserten myokardialen Protektion assoziiert werden können (Khuri et al. 1988, Matsuura et al. 1993). Es zeigte sich, dass die direkte intraoperative myokardiale pH-Messung ein zuverlässiges Maß myokardialer Gewebsischämie darstellt, die Adäquanz des myokardialen Schutzes gut widerspiegelt und mit dem Grad der ultrastrukturellen Gewebsschädigung gut korreliert (Khuri et al. 1983, Knoll et al. 1975, Lange et al. 1983). Zu Beginn der 1980er Jahre konnte ein System, bestehend aus Mikroglasfaserelektroden mit einer Länge von 10mm und einem Durchmesser von 1mm je Elektrode, zur Reflektierung perioperativer intramyokardialer pH-Werte entwickelt werden. Die Elektroden werden dabei vor Beginn des kardiopulmonalen Bypasses in die anteriore und posteriore Wand des linken Ventrikels eingestochen (Khuri et al. 1983, Lange et al. 1983). Diese von Khuri entwickelte Technik zur Messung und Monitoring des intramyokardialen pH ist eine Methode zur Quantifizierung myokardialer Azidosen beim Menschen (Khabbaz et al. 2001). Nach Kalibrierung der Elektroden spiegeln diese in Echtzeit die myokardiale Temperatur, H^+ -Konzentration und den pH-Wert wieder. Die Elektroden sind stabil, mit einem Abdrift von weniger als 0,1 pH Einheiten über eine 6-Stunden-Periode (Khabbaz et al. 2001). Da die Beziehung von pH zu H^+ -Ionen logarithmischer Natur ist, stellt ein progredienter pH-Abfall eine exponentiell höhere Menge an produzierten H^+ -Ionen dar (Khabbaz et al. 2001).

Lange und Kollegen zeigten, dass ein stetiger Abfall des intramyokardialen pH zwischen den Kardioplegieapplikationen zu verzeichnen war, aber die pH-Werte nach den Kardioplegieapplikationen wieder einen kontinuierlichen Anstieg aufwiesen (Lange et al. 1983). Diesen

brachten sie mit der Hypothermie sowie dem kardioplegischen Auswascheffekt saurer Metabolite in Verbindung. Hypothermie per se hebt den Gewebs- und Blut-pH unabhängig vom Hämatokrit. Rosenthal spezifizierte diesen pH-Anstieg auf 0,015 pH-Einheiten pro Grad Celsius (Adamsons et al. 1964). Dieser pH-Anstieg unter Hypothermie repräsentiert noch keine Veränderung des Säure-Basen-Haushalts, sondern ändert sich parallel zu der Veränderung der Wasserneutralität (Rahn et al. 1975). Die Ursache dafür sahen Rahn und seine Mitarbeiter in der Proteinpufferung.

Das kardiale Troponin I (cTNI) fand durch sein Potential, bereits geringfügige myokardiale Veränderungen zu detektieren, Einzug in den klinisch-operativen Ablauf. Da cTNI sich als weitaus sensitiver und spezifischer als andere biochemische, kardiale Ischämie marker herausstellte, fand es schnell Einsatz zur Beurteilung der Effektivität diverser myokardialer Protektionsmaßnahmen (De Paulis et al. 2002, Franke et al. 2001). cTNI erfasst selbst kleinste nekrotische Bezirke, ohne unter dem Einfluss von Skelettmuskulaturschäden oder etwaigen Muskelkrankungen zu stehen (Mair et al. 1993). Eine cTNI-Konzentration von über 3,7 mg/l konnte laut Mair oft mit einer perioperativen Infarzierung indiziert werden (Mair et al. 1993). Wie in diversen Studien erfasst, spiegelt cTNI die perioperative Protektionsqualität gut wieder (Franke et al. 2001). Jedoch gab es bisher keine Möglichkeit der direkten Reflexion des intraoperativen myokardialen Schutzes.

Khuri regte an, dass durch ein pH-orientiertes myokardiales Operationsmanagement eine direkte Korrelation zwischen intraoperativer myokardialer Azidose und 30-Tage-postoperativem Ergebnis gemacht werden könnte. Für seine Technik der Messung des intramyokardialen pH mittels implantierter Sonden bekam er 2001 eine Zulassung. Nach mehreren Untersuchungen unter Nutzung des pH-Monitoring-Systems befürworteten Khuri und seine Mitarbeiter den myokardialen pH perioperativ auf einem Mindestlevel von 6,85 beizubehalten, da eine intraoperative „milde Azidose“ von 6,8 als optimal für intrazelluläre Funktionen befunden wurde und der mittlere pH Wert während der Klemmzeit als wichtiger Indikator für die Adäquanz myokardialen Schutzes ausfindig gemacht werden konnte (Khuri et al. 2005). Diese Ergebnisse konnten durch eine andere Studie über das postoperative Outcome bestätigt werden, bei der ein integrierter pH-Wert kleiner als 6,85 während der Aortenklammzeit mit negativen Ergebnissen, Tod oder etwaige Komplikationen, innerhalb von 30 Tage postoperativ in Verbindung gebracht werden konnte (Kumbhani et al. 2005). Es konnte auch gezeigt werden, dass die Inzidenz schlechter postoperativer Ergebnisse bei Patienten mit einem mittleren pH-Wert wäh-

rend der Klemmzeit kleiner als 6,85 zweimal so hoch war wie bei konstanten Werten oberhalb dieses Schwellenwertes von 6,85. Des Weiteren konnte intraoperative regionale Azidose auch als negativer Vorhersagewert für einen gesteigerten intraoperativen Bedarf an inotropischen Substanzen und erneute Krankenhausaufnahme innerhalb einer postoperativen Zeit von 30 Tagen identifiziert werden (Khuri et al. 2005, Kumbhani et al. 2004). Intramyokardiale Veränderungen der pH-Werte sollten daher den Operateur dazu veranlassen, seine operative Technik zu modifizieren, um progressive Gewebsazidose zu minimieren (Khuri et al. 1983).

Trotz vieler positiver Resultate bezüglich des intramyokardialen pH-Monitorings, fehlen zur routinierten klinischen Nutzung multizentrische Studien, die die positiven Erkenntnisse der bisherigen Untersuchungen validieren und unterstützen.

3 Ziele der Arbeit

Das Ziel der Arbeit war die Definierung der Rolle des intramyokardialen pH-Managements bezüglich der gemessenen intraoperativen ischämischen Azidosen und der Verbesserung des postoperativen Outcomes nach einer herzchirurgischen Intervention. In einer prospektiv randomisierten, multizentrischen klinischen Studie sollten die Ergebnisse unter perioperativen pH-Monitoring mit entsprechender Intervention bei azidotischen Bedingungen mit den postoperativen Ergebnissen unter herkömmlichen Operations- und Protektionsverfahren verglichen werden. Dabei wurden folgende Fragestellungen in den Mittelpunkt gerückt:

1. Können die bisher veröffentlichten Ergebnisse reproduziert werden?
2. Ist durch die mögliche verminderte Inzidenz intraoperativer ischämischer Azidosen ein geringerer Bedarf an Inotropika festzustellen?
3. Kann das postoperative Outcome der Patienten durch die pH-Monitoring Methode verbessert werden?

Das Augenmerk lag dabei auf dem Ischämiemarker cTNI, der postoperativen Komplikationsrate und der Krankenhausaufenthaltsdauer.

4 Material und Methodik

Die vorliegende Studie stellt die Zusammenfassung der Daten, die an der Friedrich-Schiller-Universität Jena erhoben wurden, dar. Sie sind Teil einer Multicenter-Studie, die firmengetriggert an drei Zentren Europas, in den Niederlanden, in Frankreich und in Deutschland, durchgeführt wurde. Die Auswertung der Gesamtdaten, die durch die Firma Terumo durchgeführt wurde, wurde bisher nicht veröffentlicht. Die Ethik-Kommission beriet am 30.11.2004 unter der Bearbeitungs-Nr. 1449-11/04 über die Durchführung der Studie und fand aus ethischer Sicht keine Bedenken.

4.1 Versuchsdurchführung

4.1.1 Art der Operation

Als Eingriffe kamen verschiedene Operationsverfahren zum Einsatz. Von den insgesamt 100 Studienteilnehmern erhielten die meisten Patienten beider Gruppen, 21 (42%) Studienteilnehmer der Kontrollgruppe und 19 (38%) der Behandlungsgruppe eine Bypassoperation (Abbildung 2).

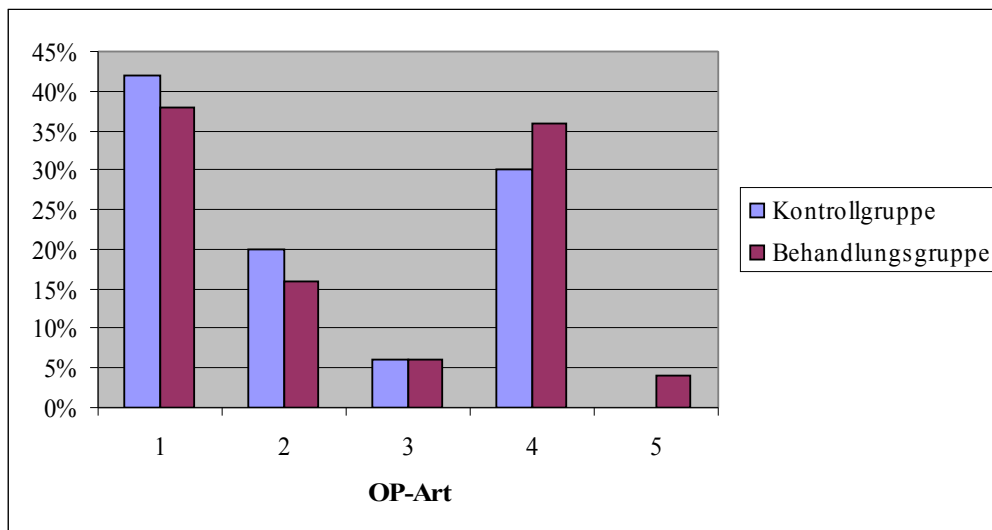


Abbildung 2: Häufigkeiten der verschiedenen Operationsarten im Gruppenvergleich, **OP-Arten:** 1 = Koronarchirurgie, 2 = Aortenklappenchirurgie, 3 = Mitralklappenchirurgie, 4 = Kombinationsoperation, 5 = Ross-Operation

Des Weiteren fanden kombinierte Eingriffe häufige Anwendung (OP-Art 4). In diese Kategorie fielen meist koronarchirurgische Eingriffe mit einem kombinierten Klappenersatz (Aorten-

oder Mitralklappe). Diese Operationsart stellte ein zeitintensiveres Verfahren dar, dem sich 15 (30%) Patienten der Kontrollgruppe und 18 (36%) Patienten der Behandlungsgruppe unterzogen.

4.1.2 Operationsablauf

Nach standardisierter anästhesiologischer Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte eine mediane Sternotomie. Nach intravenöser Heparinisierung wurden die Aorta und der rechte Vorhof kanüliert und die extrakorporale Zirkulation mittels Herz-Lungen-Maschine etabliert. Im Anschluss erfolgte die Platzierung von Kardioplegie-Kanülen in der Aorta ascendens und im Sinus coronarius. So war es möglich, bei Protektionsschwierigkeiten oder azidotischen Zuständen auf die jeweils andere Applikationsform zu wechseln und damit eine bestmögliche Protektion zu gewährleisten. Für die Studie wurden für die verschiedenen Operationsverfahren zwei unterschiedliche Kardioplegieprotokolle verwendet.

Protokoll zur operativen Koronarrevaskularisation

Nach Klemmung der Aorta ascendens wurden 1000 ml kalte Blutkardioplegie (4°C) nach Buckberg mit einem Perfusionsdruck von 50-80 mmHg antegrad über die Aortenwurzel appliziert. Alle 20 Minuten oder beim Auftreten elektrischer Aktivität wurden weitere 400 ml Kardioplegie innerhalb von zwei Minuten über die jeweils mögliche Applikationsform oder über die Koronaranastomosen verabreicht.

Protokoll zum Aorta ascendens- und Aortenklappenersatz, sowie Mitralklappenoperationen

Im Falle eines Aortenklappenersatzes wurde primär die retrograde Applikationsform gewählt. Nach einer Initialdosis von 1000 ml Blutkardioplegie und einem Perfusionsdruck im Koronarsinus von 40 mmHg wurde die Kardioplegieadministration im kontinuierlichem retrograden Low flow (ca. 40 ml/min) fortgesetzt und je nach Bedarf des Operateurs unterbrochen. Dem Kardioplegieprotokoll bei Bypassoperationen folgend, wurde auch hier alle 20 Minuten oder bei elektrischer Aktivität weitere 400 ml Kardioplegie über den Koronarsinus oder die Koronarostien appliziert.

Bei allen Patienten erfolgte während der extrakorporalen Zirkulation die systemische Abkühlung auf 33-34°C Rektaltemperatur über den Wärmeaustauscher der Herz-Lungen-Maschine. Nach dem eigentlichen kardialen Eingriff erfolgte die Reperfusion des Herzens. Wenn es nicht zu einer spontanen Rhythmisierung kam, wurde das Herz intraperikardial defibrilliert

bzw. mittels temporär aufgenähter Vorhof- oder Ventrikelschrittmachersonden stimuliert. Die Ausführung der proximalen Bypassanastomosen erfolgte im Rahmen der Reperfusionsphase. Nach ausreichender Reperfusion und erreichter Normothermie sowie unauffälligem EKG wurde der HLM-Flow reduziert und letztendlich gestoppt. Dann wurde zunächst der rechte Vorhof und nachfolgend die Aorta ascendens dekanüliert. Anschließend folgte die Einlage einer Mediastinal- und Thoraxdrainage sowie der Wund- und Sternumverschluss. Die Patienten kamen intubiert und beatmet auf die kardiochirurgische Intensivstation.

4.1.3 Platzieren der Elektroden



Abbildung 3: pH-Sonden

Die verwendeten pH-Sonden (Abbildung 3) wurden mit einer Tiefe von ungefähr einem Centimeter implantiert. Bevor beide Elektroden in das Myokard implantiert werden konnten, mussten sie zunächst in einer Pufferlösung kalibriert werden. Nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurde zunächst die Referenzelektrode im pectoralen Subkutangewebe befestigt und anschließend die beiden pH-Sonden in den linken Ventrikel implantiert und mit einer 4-0 Prolene Naht befestigt. Die anteriore Elektrode wurde in die distale Vorderwand links des Septums platziert, die posteriore Elektrode in die distale Hinterwand, mittig zwischen Septum und Herzspitze des linken Ventrikels. Dabei stellte sich die Implantation der anterioren Sonde als leicht heraus, während die Befestigung der posterioren Sonde eine Eventeration des Herzens erforderlich machte, die häufig mit einer hämodynamischen Instabilität einher ging.

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Platzierung beider Elektroden gab es zwischen den beiden Gruppen keinen Unterschied. Die anteriore Elektrode wurde kurz vor oder gleich nach Initiierung des kardiopulmonalen Bypasses eingesetzt, während die posteriore Elektrode nach dem Beginn des kardiopulmonalen Bypasses befestigt wurde. Vor Klemmung der Aorta bedurfte es einer fünf minütigen Stabilisierungszeit für die Elektroden. Kurz vor Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses wurde zunächst die posteriore Elektrode herausgenommen. Frühestens fünf Minuten nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde die anteriore Elektrode entfernt.

Nach Platzierung der Elektroden und Registrierung des anfänglichen pH-Wertes wurde in der Behandlungsgruppe bei einer bereits bestehenden Azidose der Perfusionsdruck zunächst über weitere fünf Minuten angehoben, um die Aortenklammung an dem Punkt des höchstmögli-

chen pHs durchzuführen. Während der Aortenklemmzeit wurden in der Behandlungsgruppe diverse Versuche wie Veränderung der Applikationsrichtung, des Volumens oder der Kardioplegie rate unternommen, um den integrierten pH-Wert in anteriorer und posteriorer Wand konstant oberhalb des Levels von 6,85 zu halten. Die Beendigung des CPB in der Reperfusionzeit erfolgte erst, wenn der pH in beiden Wänden ein Minimum von 7,0 erreicht hatte.

4.1.4 Monitoring

Die in die Wand des linken Ventrikels implantierten pH-Sonden erfassten über ihre Glasfaser Spitze den lokalen pH-Wert und die Temperatur. Für die Zeit der Aortenklemmung wurde auch der durchschnittliche pH dargestellt. Für den Chirurgen waren diese Werte jeweils für beide Elektroden auf einem Monitor sichtbar. Temperatur und pH wurden alle 10 Sekunden aktualisiert, so dass durch die Änderung von äußeren Gegebenheiten, Kardioplegieapplikation, lokale Kühlungsmanöver oder etwaige chirurgische Interventionen resultierende Veränderungen im Myokard direkt ersichtlich wurden. Der Verlauf der Parameter, Temperatur, aktueller pH und integrierter pH konnte auf Wunsch auch graphisch dargestellt werden (Abbildung 4).



Abbildung 4: Touchscreen-Monitor mit pH-Sonden

4.1.5 Setzen der Marker

Um postoperativ den Einfluss diverser äußerer Faktoren nachvollziehen zu können, wurde jede chirurgische Intervention über einen per Touchscreen aktivierten Marker definiert und festgehalten. Dazu benötigte man während des Operationsverlaufes einen sogenannten Daten-Manager, der die verschiedenen Zeitpunkte detailliert markierte.

- Marker 1** - Implantation der Elektroden
- Marker 2** - Aortenklammung
- Marker 3+n** - Kardioplegieapplikation mit Anfang und Ende
- Marker 4** - Öffnen der Aorta
- Marker 5** - Entfernung der pH-Sonden
- Marker 6** - Interventionen in der Revaskularisationsphase

Dadurch konnten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten azidotischer Zustände bzw. den Veränderungen elektrischer Aktivität und den stattgefundenen Interventionen festgestellt werden.

4.2 Datenerfassung

Die vorliegende prospektiv randomisierte Studie wurde in der Herz- und Thoraxchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena im Zeitraum von Januar 2005 bis Oktober 2005 durchgeführt. Für jeden der 100 Patienten legte man zur Erfassung von präoperativen, intraoperativen und postoperativen Daten ein Studienprotokoll an. An demographischen Daten flossen das Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Koronarstatus, Koronarangiographie, Rauchergewohnheiten sowie Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus ein. An präoperativen Daten wurde der koronare Versorgungstyp, Ejektionsfraktion, Grad der Klappen- oder Koronarienokklusion und Hypertrophie des linken Ventrikels apparativ erfasst. Die Entnahme der Laborparameter CK-MB, Kreatinin, Albumin, Hämatokrit und Hämoglobin erfolgte aus den Akten der Normalstationen oder Entlassungsbriefen. Als Voruntersuchungen erhielt jeder Patient eine Koronarangiographie und eine Echokardiographie zur Bestimmung des Koronarstatus und der präoperativen Ejektionsfraktion. Der EuroScore wurde ermittelt und ein 12-Kanal-EKG abgeleitet. Die Messung der Lungenfunktion erfolgte bei der ambulanten Voruntersuchung routinemäßig. Begleit- und Vorerkrankungen, Myokardinfarkte und bestehende Medikation wurden aus der Anamnese entnommen. Zur Bestimmung von Kalium, Laktat, CK, CK-MB und Kreatinin im Serum erfolgte bei jedem Patienten präoperativ die Entnahme venösen Blutes.

Intraoperativ wurden Operateur, die Länge der Operations-, Klemmzeit und kardiopulmonalen Bypasszeit erfasst. Des Weiteren wurde die Applikationsart der Kardioplegiegabe, Kardioplegietemperatur, das gesamte Kardioplegievolumen, die Notwendigkeit der Defibrillation und gegebenenfalls deren Anzahl und Energiestärke protokolliert. Daneben stellte die post-

operative Ejektionsfraktion, der Bedarf an Katecholaminen und Phosphodiesterasemmer sowie die Menge des gegebenen Aprotinins, Heparins und Protamins weitere intraoperative Parameter dar. Darüber hinaus wurden der Blutverlust und der Bedarf an Blutersatzstoffen und Kreislaufunterstützungssystemen, wie IABP dokumentiert.

Direkt im Anschluss an die Operation erfolgte die Messung der Parameter HZV, CK-MB und cTNI sowie jeweils nach weiteren acht und sechzehn Stunden. Zusätzlich protokollierte man den Katecholaminbedarf bis 24 Stunden postoperativ. Die Dauer der Beatmungszeit, die Intensiv- und Krankenhausverweildauer sowie zwei weitere postoperative EKGs wurden dokumentiert. Die operativen Daten konnten entweder aus dem Anästhesieprotokoll entnommen oder aus dem Protokoll des Kardiotechnikers abgeleitet werden. Die Laborwerte präoperativ, am Operationstag sowie postoperativ bestimmte routinemäßig das Institut für klinische Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

4.3 Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie

In diese Studie wurden 100 Patienten eingeschlossen, die bei Operationsantritt mindestens 18 Jahre alt waren und sich bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen. Die erwartete aortale Klemmzeit musste bei sämtlichen Operationen mehr als 50 Minuten betragen. Außerdem waren Patienten mit geplantem aortokoronaren Bypass für die Studie zugelassen, bei denen die Revaskularisationszeit innerhalb einer Klemmzeit die 50-Minuten-Grenze überschritt. Letztendlich konnten alle Operationen, die unter Einsatz der Herzlungenmaschine durchgeführt wurden, in die Studie eingeschlossen werden.

Ausschlussgründe für diese Studie waren eine erwartete Aortenklammzeit kleiner als 50 Minuten (dies schließt eine ACVB-Operation ohne gleichzeitigen Klappenersatz und minimal invasive Klappenoperationen ein), vorausgegangene Herzoperationen und alleinige Aorta-ascendens- bzw. Aortenbogenoperationen ohne Klappen- oder Bypassoperation. Außerdem wurden Patienten mit aktiven Endokarditiden sowie Notfälle als Operationsindikation nicht mit in die Studie eingeschlossen.

4.4 Versuchsgruppen

Die Randomisierung der 100 operierten Patienten erfolgte in zwei Gruppen (Gruppe B, n=50 und Gruppe K, n=50). Den Patienten in Gruppe B (Behandlungsgruppe) wurde in Abhängig-

keit des gemessenen intramyokardialen pH-Wertes Kardioplegie gegeben, um den mittleren pH-Wert während der Aortenklemmzeit auf $\geq 6,85$ zu halten und regionale myokardiale Azidosen zu verhindern oder entsprechend zu korregieren. Bei den 50 Patienten der Gruppe K (Kontrollgruppe) wurde auch bei inadäquaten pH-Werten dem Operateur kein Einblick auf das pH-Monitoring gewährt und entsprechend des etablierten Standardprotokolls verfahren.

Durch technische Komplikationen kam es bei einem Patienten der Kontrollgruppe zum Ausfall der Elektroden. Daher wurden folglich nur 49 Patienten der Kontrollgruppe untersucht.

4.4.1 Alter und Geschlecht

Hinsichtlich des Alters und des Geschlechts unterschieden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander. Das durchschnittliche Alter der 100 Patienten betrug $65,2 \pm 10,6$ Jahre. In der Behandlungsgruppe betrug das mittlere Alter $63,6 \pm 11,2$ Jahre, während das mittlere Alter in der Kontrollgruppe bei $66,8 \pm 9,8$ Jahren lag. Die Altersverteilung lag zwischen 40 und 87 Jahren. Die meisten Patienten (38%) waren zum Operationszeitpunkt zwischen 60 und 69 Jahren alt. 35% waren älter als 70 Jahre. 26% hatten das Alter von 60 Jahren noch nicht erreicht. Bezüglich der Altersverteilung traten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf ($p = 0,125$). Die an der Studie teilnehmenden Patienten waren mit 70% überwiegend Männer. Weiblich waren in der Behandlungsgruppe 14 von 50 (28%) Patienten und in der Kontrollgruppe 16 von 50 (32%) Patienten.

4.4.2 BMI und Cardiac index

Die 100 Studienteilnehmer wiesen im Durchschnitt einen BMI von $28,5 \pm 4,8$ auf. Im Gruppenvergleich war diesbezüglich kein wesentlicher Unterschied festzustellen. Die Patienten der Gruppe B besaßen einen durchschnittlichen BMI von $28,1 \pm 3,9$ im Gegensatz zu einem BMI von $29,0 \pm 5,5$ bei den Patienten der Gruppe K ($p = 0,29$).

Der Normbereich für den Cardiac Index liegt im Bereich von $2,0 - 4,5$ l/min/m². Die Gruppen wiesen bezüglich dieses Parameters keinen erheblichen Unterschied auf. In der Kontrollgruppe war ein durchschnittlicher CI von $2,14 \pm 0,58$ festzustellen im Vergleich zu einem CI von $2,34 \pm 0,56$ in der Behandlungsgruppe ($p = 0,155$).

4.4.3 Präoperative Morbidität

In dem untersuchten Patientenkollektiv waren Erkrankungen des kardialen, pulmonalen und metabolischen Systems vordergründig. Als prognostisch wichtige kardiale Begleiterkrankungen wurden die KHK, die Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation Stadien III und IV gewertet und der Zustand nach Myokardinfarkt.

Diabetes mellitus

Hinsichtlich der Inzidenz des Diabetes mellitus fanden sich in beiden Gruppen vergleichbare präoperative Voraussetzungen ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,449$). 16 (32%) Patienten der Behandlungsgruppe und 21 (38%) Patienten der Kontrollgruppe wiesen diabetische Stoffwechselverhältnisse auf. Davon wurden neun (18%) der 16 Patienten in der Gruppe B mit Insulin therapiert, fünf (10%) wurden oral medikamentös behandelt und zwei (4%) der Patienten erhielten diätetische Maßnahmen. In der Kontrollgruppe wurden jeweils sechs (8%) der 21 Diabetiker diätetisch oder mit Insulin therapiert, die restlichen neun (18%) Patienten erhielten eine orale Medikation.

Vorausgegangener Myokardinfarkt

Bezüglich der präoperativen Myokardinfarkte bestand ein geringer, jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,276$). In der Kontrollgruppe hatten 10 (20%) Patienten anamnestisch einen Myokardinfarkt durchgemacht, zwei davon weniger als sieben Tage präoperativ. In der Behandlungsgruppe wiesen sechs (12%) Patienten einen vorausgegangenen Myokardinfarkt auf, der bei allen Patienten jedoch mehr als eine Woche zurücklag.

Koronare Herzkrankheit

Im Bezug auf das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit in den beiden Gruppen waren annähernd gleiche Verhältnisse festzustellen. In der Behandlungsgruppe waren es 28 (56%) Patienten in der Kontrollgruppe 32 (64%) Patienten mit einer pathologischen Veränderung der Koronarien. Der Unterschied war mit $p = 0,343$ nicht signifikant.

COPD

Eine chronisch obstruktive Ventilationsstörung kam bei 10% der Studienteilnehmer mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad vor. In der Behandlungsgruppe litten zwei (4%) Patienten unter einer COPD, während in der Kontrollgruppe acht (16%) Patienten eine obstruktive Ventilationsstörung aufwiesen. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p = 0,042$).

NYHA

Zur Einschätzung der Herzinsuffizienz wurde die NYHA-Klassifikation zur Hilfe genommen. Im Mittel befanden sich die Patienten der Kontrollgruppe hauptsächlich in der NYHA Klasse III ($2,86 \pm 0,61$). Eine ähnliche NYHA-Klassen Aufteilung war in der Behandlungsgruppe zu finden, mit einem Durchschnitt von $2,9 \pm 0,5$ waren die meisten Patienten der Klasse III zugehörig ($p = 0,776$). Im Einzelnen waren dies 40 (80%) Patienten der Gruppe B und 36 (72%) Patienten der Gruppe K. In den restlichen Klassen zeigte sich auch keine wesentlich unterschiedliche Verteilung (Abbildung 5).

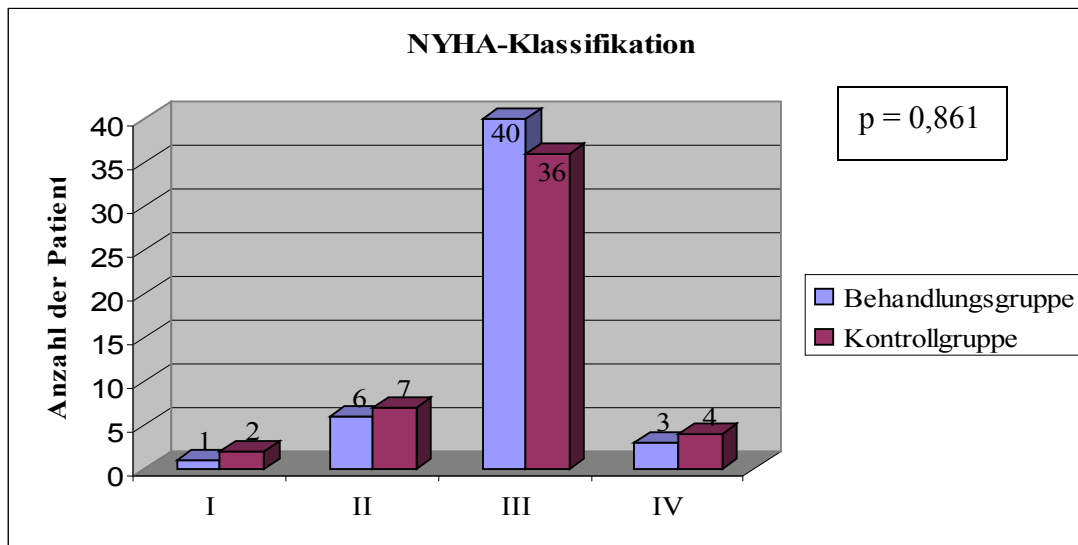


Abbildung 5: Anzahl der Patienten in den vier NYHA-Klassen im Gruppenvergleich

Insgesamt wird deutlich, dass die kardialen Begleiterkrankungen in beiden Gruppen deutlich überwiegen (Abbildung 6).

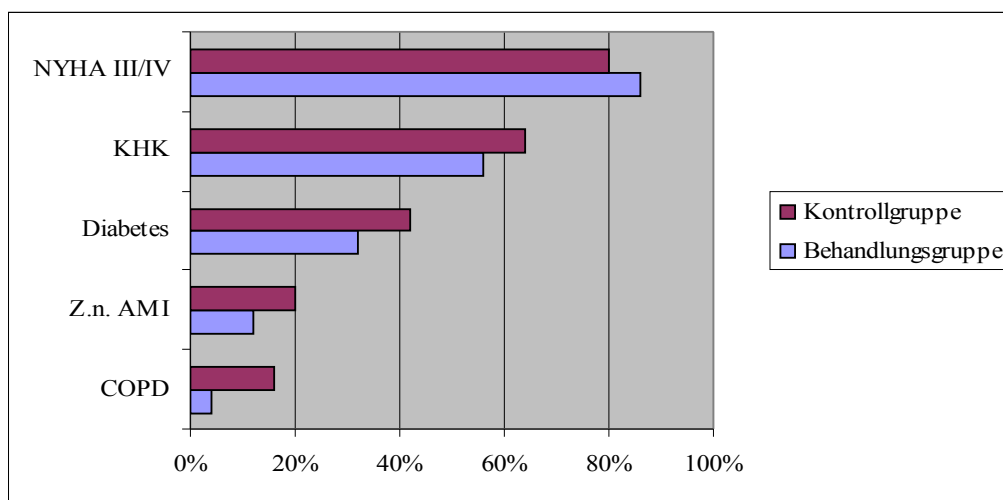


Abbildung 6: Verteilung der Begleiterkrankungen im Patientenkollektiv

Zur besseren Verdeutlichung wurden in der Abbildung 7 die wichtigsten Begleiterkrankungen in Abhängigkeit vom Lebensalter dargestellt. Die Patienten wurden in fünf verschiedene Altersgruppen eingeteilt, beginnend bei den über 70-jährigen und im Abstand von 10 Jahren bis zu den unter 50-jährigen übergehend.

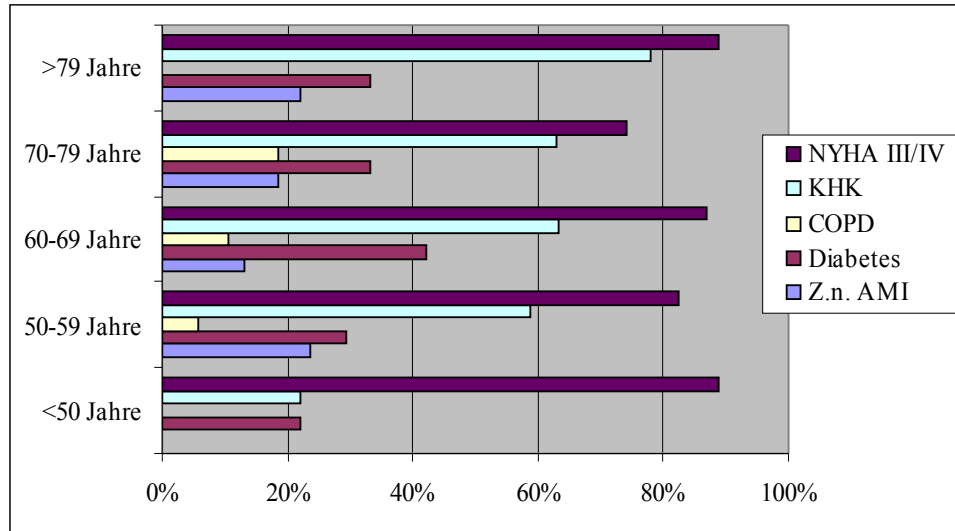


Abbildung 7: Verteilung der Begleiterkrankungen im Gesamtkollektiv nach Lebensalter

Der Gruppe der über 79-jährigen sowie den unter 50-jährigen, waren jeweils nur neun Patienten zugehörig. Die Altersgruppe der 60-69-jährigen stellte mit 38 Patienten die größte Gruppe dar. In einem Alter zwischen 70 und 79 Jahren befanden sich 27 Patienten und 17 Patienten waren der Gruppe der 50- bis 59-jährigen zuzuordnen.

Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)

Eine präoperative Koronarangioplastie wurde bei jeweils sieben (14%) Patienten beider Gruppen durchgeführt ($p = 0,968$).

Präoperative Therapie mit Betablockern und Kalziumkanalblockern

Zum Zeitpunkt der Voruntersuchung nahmen 35 (70%) Patienten der Behandlungsgruppe und 37 (74%) Patienten der Kontrollgruppe regelmäßig Betablocker ein ($p = 0,538$). Als weitere Dauermedikation wurden auch Kalziumkanalblocker erfasst, die von 12 (24%) Patienten aus der Behandlungsgruppe und 18 (74%) Patienten aus der Kontrollgruppe benötigt wurden. Der Bedarf in beiden Gruppen war nicht signifikant verschieden ($p = 0,168$).

Präoperative Arrhythmia absoluta

Um die Ursache von etwaigen Rhythmusstörungen intra- und postoperativ besser eruieren zu können, wurde bei der Erhebung des Aufnahmestatus ein EKG zur Rhythmusbestimmung ge-

schrieben. Dabei konnte bei acht (16%) Patienten aus der Behandlungsgruppe und 11 (22%) Patienten aus der Kontrollgruppe ein Vorhofflimmern festgestellt werden. Damit waren im Gruppenvergleich hinsichtlich der Inzidenz präoperativen Vorhofflimmerns vergleichbare Voraussetzungen vorhanden ($p = 0,415$).

Raucher

Als ein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor ist das Rauchen anzusehen. In der Gegenüberstellung der Rauchergewohnheiten in beiden Gruppen fanden sich vergleichbare Werte (Tabelle 1). Insgesamt stellten 52% der 100 Studienteilnehmer Raucher dar, die sich exakt auf beide Gruppen verteilten. Die Rauchergewohnheiten in den letzten Wochen und Monaten präoperativ waren leicht verschieden, jedoch ohne statistische Relevanz ($p = 0,352$). Allerdings muss bei diesen Angaben mit einer höheren Dunkelziffer gerechnet werden.

Tabelle 1: Rauchergewohnheiten in beiden Gruppen, $p = 0,352$

Rauchen	Behandlungsgruppe	Kontrollgruppe	Insgesamt
Rauchen insgesamt	26 (52%)	26 (52%)	52 (52%)
in letzten 2 Wo präop.	10 (20%)	8 (16%)	18 (18%)
2 Wo - 3 Mon präop.	16 (32%)	15 (30%)	31 (31%)
vor > als 3 Mon präop.	0	3 (6%)	3 (3%)
Nichtraucher	24 (48%)	23 (46%)	47 (47%)

Operationsdringlichkeit

Von 100 Teilnehmern dieser Studie bestand bei insgesamt 13 Patienten eine dringliche Operationsindikation. Dies stellten fünf Patienten der Gruppe B und acht Patienten der Gruppe K dar (Tabelle 2). Die restlichen Operationen beliefen sich auf elektive Indikationen. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,351$).

Tabelle 2: Operationsdringlichkeit in beiden Gruppen

Dringlichkeit	Behandlungsgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz
- Elektiv	45 (90%)	41 (82%)	0,351
- Dringlich	5 (10%)	8 (16%)	
Gesamt	50	49	

Angina pectoris-Klassifikation

Hinsichtlich der Verteilung in der Angina pectoris-Klassifikation bestanden vergleichbare Voraussetzungen ($p = 0,531$, Abbildung 8). In beiden Gruppen war die Mehrheit der Klasse III zugehörig. In der Klasse I waren fünf (10%) Patienten aus der Behandlungsgruppe und acht (16%) aus der Kontrollgruppe vertreten. Ein etwas größerer Unterschied war in der Klasse II zu verzeichnen, in der sich acht (28%) Patienten der Behandlungsgruppe und sechs (12%) Patienten der Kontrollgruppe befanden. Die Verteilung in der Klasse III war relativ

ausgeglichen mit 31 (62%) Studienteilnehmern aus der Behandlungsgruppe und 35 (70%) aus der Kontrollgruppe

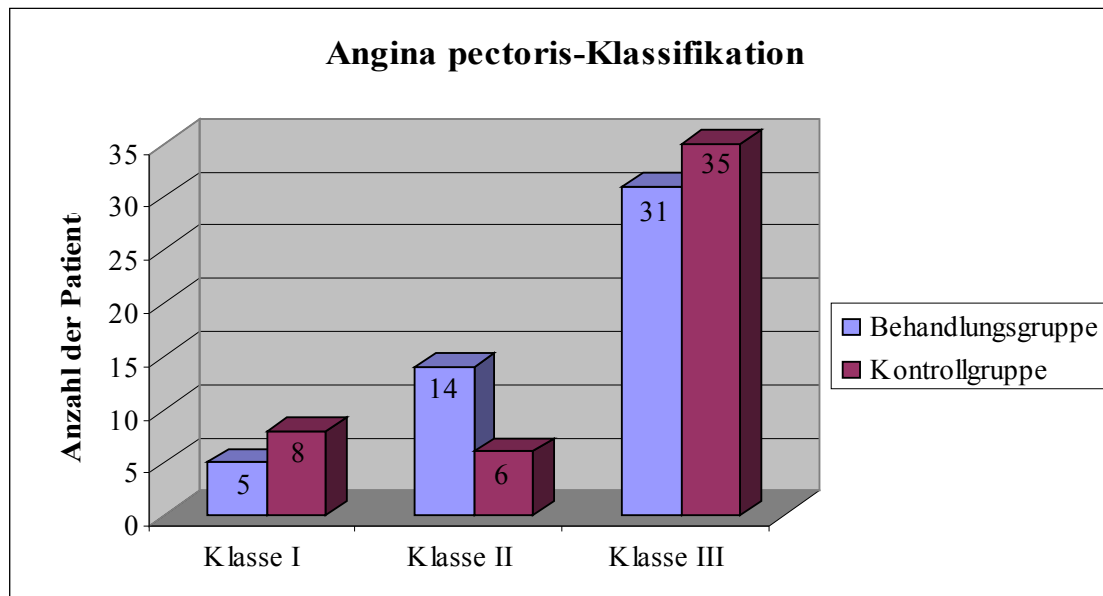


Abbildung 8: Einteilung der Patienten in die Angina pectoris- Klassifikation nach Gruppen

Präoperative Ejektionsfraktion (EF)

Hinsichtlich der EF war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festzustellen ($p = 0,392$). Die Behandlungsgruppe wies mit einem Durchschnittswert von $54 \pm 16\%$ eine etwas höhere EF als die Kontrollgruppe mit durchschnittlich $50 \pm 15\%$ auf.

EuroScore

Der Euroscore steht für **E**uropean **S**ystem for **C**ardiac **O**perative **R**isk **E**valuation und fasst die Hauptrisikofaktoren des Patienten zusammen. Mittels diesem international validiertem Risikoprofil kann eine Prognose über die postoperative Frühmortalität getroffen werden. Der durchschnittliche präoperative Euroscore erreichte mit $7,13 \pm 6,98$ in der Behandlungsgruppe und $9,81 \pm 12,82$ in der Kontrollgruppe keine statistische Relevanz und ermöglichte eine gute Vergleichbarkeit beider Gruppen ($p = 0,947$, Tabelle 3).

Tabelle 3: Interpretation des EuroScores

Punktwert	Risikogruppe	erwartete Mortalität (%)
0-2	niedriges Risiko	0,56 - 1,1
3-5	mäßiges Risiko	2,62 - 3,51
≥ 6	hohes Risiko	10,25 - 12,16

4.4.4 Operateure

Die Operationen wurden von insgesamt vier Operateuren durchgeführt (Abbildung 9). Die Verteilung auf die Operateure geschah zufällig. Im Gruppenvergleich war kein bedeutsamer Unterschied bezüglich der Operationshäufigkeiten der Operateure festzustellen ($p = 0,374$).

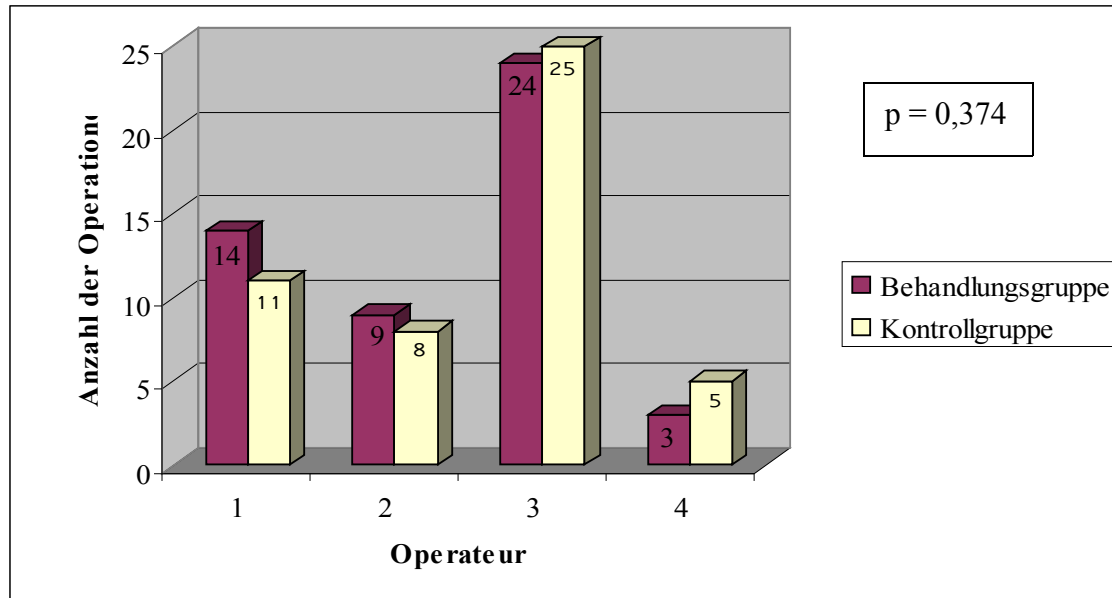


Abbildung 9: Anzahl der Operationen pro Operateur und Gruppe

4.4.5 Präoperative Laborparameter

Der Vergleich der Laborparameter wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (Tabelle 4).

Tabelle 4: Präoperative Laborwerte (in SI- Einheiten)

Parameter	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
CK-MB	B	2,3	1,7	0,963
	K	2,65	2,34	
HZV preop	B	4,43	1,3	0,246
	K	4,11	1,23	
cTNI preop	B	0,08	0,2	0,958
	K	0,42	1,56	
Hämatokrit	B	0,41	0,05	0,532
	K	0,42	0,05	
Hämoglobin	B	8,54	1,15	0,561
	K	8,67	1,14	
Albumin	B	38,29	5,71	0,478
	K	38,56	4,16	
Kreatinin	B	106	47,85	0,529
	K	103,88	32,56	

4.4.6 Aortenstenose, Mitralinsuffizienz und linksventrikuläre Hypertrophie

Da der Grad der Aortenstenose und Mitralinsuffizienz sowie die linksventrikuläre Hypertrophie einen Einfluss auf die Muskelmasse und daher auch auf die Myokardperfusion haben konnten, wurden sie zum Vergleich beider Gruppen in Betracht gezogen. Bezüglich dieser drei Parameter waren in beiden Gruppen vergleichbare Voraussetzungen festzustellen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Inzidenz von Aortenstenose, Mitralinsuffizienz und LV-Hypertrophie in beiden Gruppen

	Ausprägung	Behandlungsgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz
Aortenstenose	Keine	27 (54%)	27 (54%)	0,785
	Gering	6 (12%)	7 (14%)	
	Moderat	3 (6%)	1 (2%)	
	Schwer	14 (28%)	14 (28%)	
Mitralrückfluss	Keiner	25 (50%)	25 (50%)	0,916
	Gering	15 (30%)	12 (24%)	
	Moderat	4 (8%)	5 (10%)	
	Schwer	6 (12%)	7 (14%)	
LV-Hypertrophie	Gering	5 (10%)	5 (10%)	0,982
	Moderat	31 (62%)	30 (60%)	
	Schwer	10 (20%)	9 (18%)	
	Nicht untersucht	4 (8%)	5 (10%)	

4.4.7 Koronarstatus

Mit Hilfe einer Herzkatheteruntersuchung konnte der unterschiedliche koronare Versorgungstyp definiert werden. Der ausgeglichene (kodominate) Versorgungstyp trat mit 88% (44 Patienten) in der Behandlungsgruppe und 90% (45 Patienten), in der Kontrollgruppe am häufigsten in Erscheinung (Tabelle 6). Hierbei versorgt die linke Koronararterie die Vorderwand des linken Ventrikels und den größeren Teil des Kammerseptums, während die rechte Koronararterie den rechten Ventrikel und die diaphragmale Hinterwand versorgt. Davon abweichend gibt es die selteneren Rechts- und Linksversorgungstypen. Der Rechts- und Linksversorgungstyp war in der Gruppe K jeweils bei 2 (4%) Patienten zu finden. In der Gruppe B waren mit diesem Versorgungstyp jeweils 3 (6%) Patienten angehörig. Bezüglich des koronaren Versorgungstyps fanden sich in beiden Gruppen vergleichbare Verhältnisse ($p = 0,818$).

Tabelle 6: Koronarversorgungstypen im Gruppenvergleich, $p = 0,818$

Versorgungstyp	Behandlungsgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz
- Rechts	3 (6%)	2 (4%)	0,818
- Links	3 (6%)	2 (4%)	
- Kodominant	44 (88%)	45 (90%)	

Zum Vergleich wurde auch die Anzahl stenosierter (Obstruktion > 50%) Koronararterien (RCA, RIVA, RCX) herangezogen. In Abhängigkeit dieser Anzahl spricht man von Ein-, Zwei-, oder Drei-Gefäßerkrankung. Im Mittel wiesen die Patienten der Behandlungsgruppe $1,5 \pm 1,4$ stenosierte Gefäße auf gegenüber $1,6 \pm 1,3$ in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,789$).

4.5 Messparameter

4.5.1 Hämodynamische Parameter

Um keine Myokardischämie zu provozieren, sollte möglichst jede hämodynamische Instabilität vermieden werden. Der hämodynamische Status des Patienten während des Operationsverlaufes wurde durch HZV-Messung, ZVD-Monitoring, Überwachung der gemischtvenösen Sättigung und Kreislaufparameter sowie TEE kontrolliert. Um eine eventuell stattgefundene Ischämie aufzuzeigen sowie zur Kontrolle etwaiger Rhythmusstörungen erfolgte die kontinuierliche Ableitung eines EKGs in den Standardableitungen I, II, III und V5. Nach dem Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurde eine halbstündige Blutgaskontrolle vorgenommen. Die angestrebten Werte lagen im Normbereich von pO_2 zwischen 100-200 mmHg und pCO_2 zwischen 35-40 mmHg. Um eine Aussage über die Hämodynamik der Patienten in beiden Gruppen treffen zu können, erfasste man das HZV intraoperativ und vierstündlich postoperativ sowie kontinuierlich die Harnvolumina. Der unterschiedliche Bedarf an positiv inotropen Medikamenten für eine hämodynamische Stabilität wurde ebenfalls dokumentiert. Vor der postoperativen Verlegung der Patienten auf die kardiochirurgische Intensivstation erfolgte die Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion mittels TEE.

4.5.2 Laborparameter

Als Laborparameter zur Detektion ischämischer Zustände wurde die CK-MB gemessen. Um Aktivitätsanstiege der Isoenzyme CK-MM und CK-BB auszuschließen und daraus resultierende vorgetäuschte hohe CK-MB-Werte zu identifizieren, wurde stets die Gesamt-CK-Aktivität bestimmt. Um das Maximum des CK-MB-Anstiegs zu erfassen, erfolgte alle acht Stunden postoperativ die CK-MB-Dokumentation. Als weiterer Infarktindikator untersuchte man das kardiale Troponin I, welches die größte Myokardspezifität aufweist. Da ein Anstieg des cTNI bereits 2 Stunden nach Infarkteintritt auftritt, wurden die Konzentrationen gleich nach dem Verlassen des Operationssaals und alle weiteren acht Stunden protokolliert. Um eine Einschränkung der Nierenfunktion aufzudecken, wurden prä- und intraoperative Kreatinin-

werte verglichen. Prä-, peri- und postoperativ erfolgte auch die Messung des Hämatokrits, der Hämoglobinkonzentration sowie des Albumins. Elektrolyte und Blutzucker wurden durch kontinuierliche Blutproben intraoperativ bestimmt. Zur genauen Beobachtung der Gerinnung erfolgte mehrmals intraoperativ die Messung der activated clotting time, um die adäquate Heparinisierung des Patienten zu kontrollieren und die pTT sowie den Quick-Wert zu identifizieren. Letztendlich wurden zum direkten Vergleich ischämischer Ereignisse in beiden Gruppen die pH-Werte vor jeder Kardioplegieapplikation, vor dem Öffnen der Aortenklammer sowie der integrierte und jeweils tiefste Wert extra aufgeführt.

4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 14.0 für Windows. Die Messwerte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests, der die Übereinstimmung zweier Verteilungen unabhängiger Stichproben prüft, wurden die Gruppen auf Normalverteilung untersucht. Der Vergleich der Mittelwerte auf statistische Signifikanz erfolgte mit Hilfe des t-Tests bei normalverteilten Daten und mit dem Mann-Whitney-Test sowie χ^2 -Test bei nicht normalverteilten Daten. Zur Untersuchung der Blutungshäufigkeiten an den Sondeneinstichstellen wurde der McNemar-Test zu Hilfe genommen. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 0,05 wurde als ausreichend angenommen, die Nullhypothese zu widerlegen und somit statistisch signifikante Unterschiede zu beschreiben. Die graphische Darstellung erfolgte mit Microsoft Excel.

5 Ergebnisse

5.1 Operative Daten

5.1.1 Operationszeiten

Die mittlere Gesamtdauer, die den Zeitraum von der Anästhesieeinleitung bis zur anästhesiologischen Ausleitung beschreibt, betrug für die Behandlungsgruppe 239 ± 39 Minuten und für die Kontrollgruppe 230 ± 50 Minuten (Abbildung 10, $p = 0,159$). Die Bypasszeit variierte ebenfalls kaum. In der Behandlungsgruppe betrug sie 129 ± 37 Minuten, in der Kontrollgruppe 123 ± 43 Minuten ($p = 0,24$). Die Aortenklemmzeit, die in der Gruppe B bei 78 ± 28 Minuten lag versus 69 ± 29 Minuten in der Gruppe K, ließ tendenziell kürzere Zeiten in der Kontrollgruppe erkennen ($p = 0,069$).

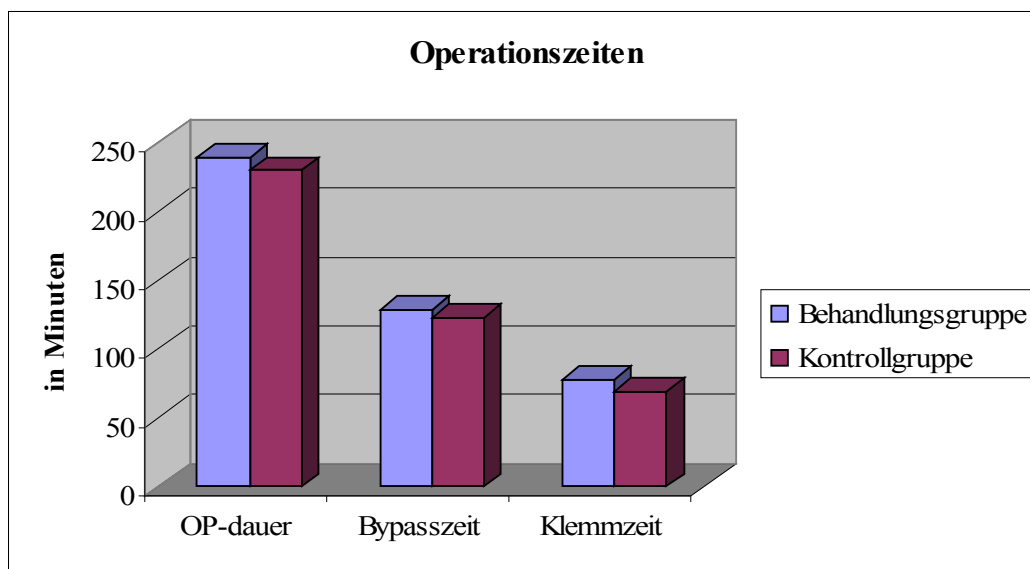


Abbildung 10: Operationszeiten im Gruppenvergleich

5.1.2 Inotrope Unterstützung

Um eine adäquate Kreislaufsituation zu gewährleisten, wurden bei Bedarf intraoperativ und anschließend auf der Intensivstation Dobutamin, Adrenalin oder Noradrenalin gegeben. Der Zeitraum, in dem Patienten inotrope Unterstützung für stabile Kreislaufverhältnisse benötigten, war für alle Medikamente in der Behandlungsgruppe kürzer, jedoch ohne statistische Signifikanz (Abbildung 11). Adrenalin wurde insgesamt von 36 Patienten der Gruppe B und 35

Patienten der Gruppe K benötigt. Noradrenalin wurde in beiden Gruppen jedem Patienten verabreicht.

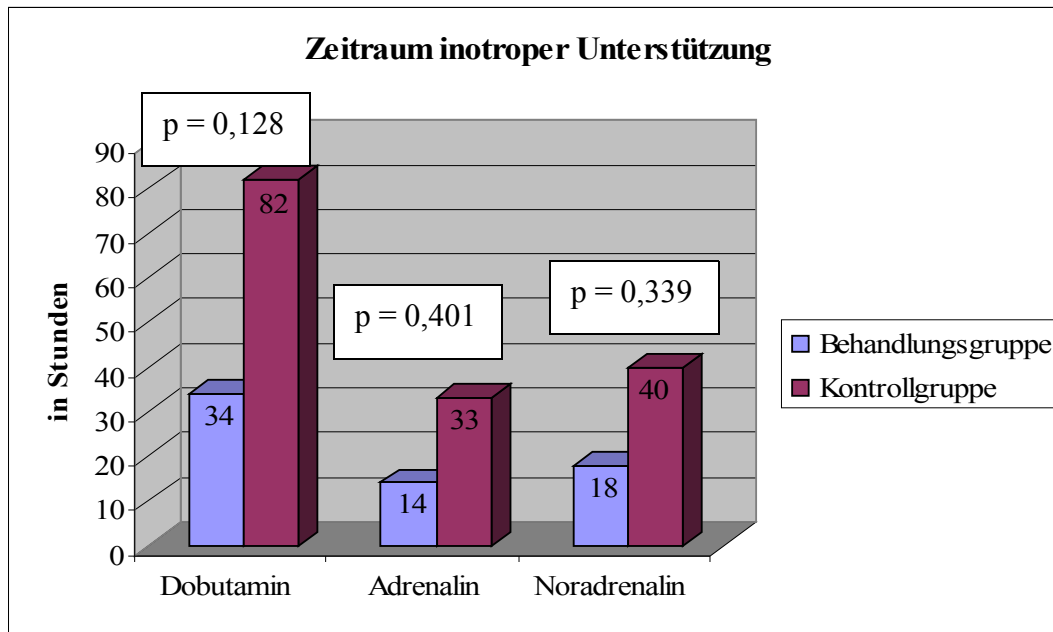


Abbildung 11: Bedarf an inotropen Medikamenten im Gruppenvergleich

Die maximal benötigte Dosis der drei verwendeten inotropen Medikamente lies keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennen. Für Dobutamin lag der Mittelwert der maximal applizierten Dosis bei $4,95 \pm 1,91 \mu\text{g/kg/min}$ in der Behandlungsgruppe und $5,65 \pm 19,2 \mu\text{g/kg/min}$ in der Kontrollgruppe ($p = 0,13$). Auch für Noradrenalin und Adrenalin unterschieden sich die Durchschnittswerte in beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander (Tabelle 7).

Tabelle 7: Maximaler Bedarf an inotroper Unterstützung im Gruppenvergleich

	Gruppe	Mittelwert ($\mu\text{g/kg/min}$)	Standardabweichung	Signifikanz
Dobutamin	B	4,95	1,91	0,13
	K	5,65	19,2	
Adrenalin	B	0,06	0,04	0,69
	K	0,59	3,08	
Noradrenalin	B	0,13	0,13	0,32
	K	0,17	0,18	

Die benötigte Menge der inotropen Medikamente in beiden Gruppen über die ersten 24 Stunden postoperativ war vergleichbar (Tabelle 8). Der Bedarf an Dobutamin in der Behandlungsgruppe betrug durchschnittlich $269,1 \pm 151,7 \mu\text{g/kg/d}$ versus $300,5 \pm 221 \mu\text{g/kg/d}$ in der Kontrollgruppe ($p = 0,863$). Der Adrenalinbedarf lag bei $3,2 \pm 3,4 \mu\text{g/kg/d}$ in der Behandlungsgruppe versus $4,4 \pm 5,3$ in der Kontrollgruppe ($p = 0,53$). An Noradrenalin wurde über 24

Stunden in der Kontrollgruppe durchschnittlich $10,8 \pm 34,5 \mu\text{g/kg/d}$ gegeben, in der Behandlungsgruppe $5,6 \pm 15,6 \mu\text{g/kg/d}$ ($p = 0,581$).

Tabelle 8: Bedarf an inotroper Unterstützung über 24 Stunden in beiden Gruppen

	Gruppe	Mittelwert ($\mu\text{g/kg/d}$)	Standardabweichung	Signifikanz
Dobutamin	B	269,1	151,74	0,86
	K	300,55	220,96	
Adrenalin	B	3,2	3,39	0,53
	K	4,37	5,29	
Noradrenalin	B	5,6	15,58	0,58
	K	10,79	34,52	

5.1.3 Phosphodiesterasehemmer als weitere medikamentöse Unterstützung

In beiden Gruppen wurde der Phosphodiesterasehemmer Milrinon zum Teil prophylaktisch bei Low cardiac output verwendet (Tabelle 9). Insgesamt wurde Milrinon in beiden Gruppen bei jeweils 17 Patienten benötigt. Ein Bedarf an Milrinon bestand in der Behandlungsgruppe über $21,5 \pm 17,7$ Stunden versus $77,8 \pm 53,5$ Stunden in der Kontrollgruppe ($p = 0,077$). Die maximale Dosis betrug $0,34 \pm 0,1$ mg in der Gruppe K und $0,31 \pm 0,07$ mg in der Gruppe B ($p = 0,724$). Die absolute Menge an Phosphodiesterasehemmer war mit durchschnittlich $4,44 \pm 5,81$ mg in der Behandlungsgruppe nicht wesentlich unterschiedlich von der Kontrollgruppe mit $6,04 \pm 8,38$ mg ($p = 0,467$).

Tabelle 9: Bedarf an Phosphodiesterasehemmer im Gruppenvergleich

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
PDE Dauer (h)	B	21,5	17,73	0,11
	K	77,83	53,54	
PDE max. Dosis (mg)	B	0,31	0,1	0,86
	K	0,34	0,07	
PDE total in 24 h (mg)	B	4,44	5,81	0,51
	K	6,04	8,38	

5.1.4 Kardioplegiegabe und –menge

In der Behandlungsgruppe kamen bei 25 (50%) Patienten retrograde und antegrade Kardioplegieapplikation zur Anwendung. 18 (36%) Patienten erhielten Kardioplegie nur über die antegrade Form und 7 (14%) Patienten wurden allein durch die retrograde Kardioplegiegabe versorgt. In der Kontrollgruppe war die antegrade Applikationsform mit 50% ($n = 25$) die häufigste Form der Kardioplegiegabe. In dieser Gruppe fand die retrograde Form der Kardioplegiegabe nur bei 10 (20%) Patienten Anwendung. Kardioplegie in Kombination beider Verfahren erhielten 14 (28%) Patienten der Gruppe K (Abbildung 12).

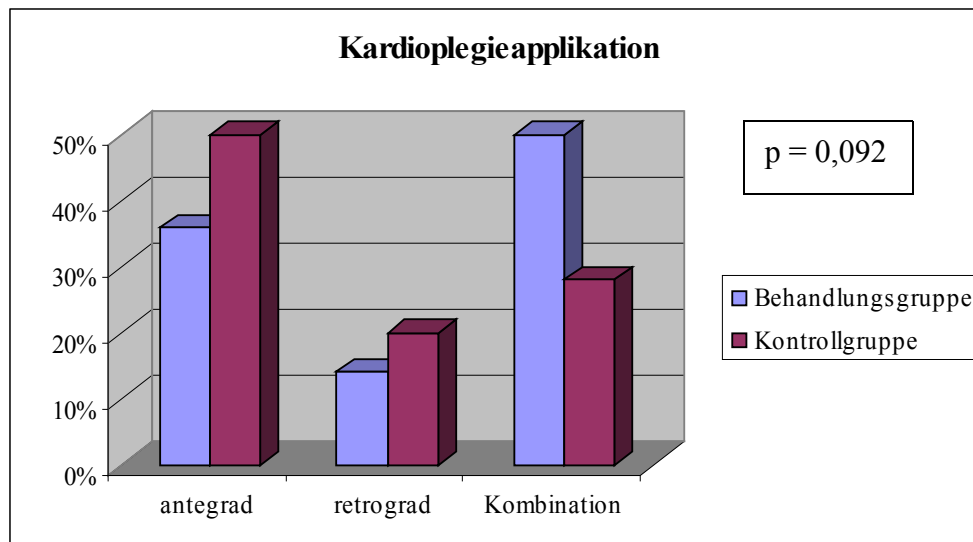


Abbildung 12: Applikationsform der Kardioplegiegabe in beiden Gruppen

Das gesamte applizierte Kardioplegievolumen betrug in der Behandlungsgruppe im Mittel $4000,6 \pm 1954,1$ ml. In der Kontrollgruppe wurden nur $2599,5 \pm 1219,9$ ml durchschnittlich gegeben. Dies stellt einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen dar ($p < 0,001$).

5.1.5 Defibrillation

Beim Vorliegen von bradykarden Rhythmusstörungen zum Operationsende, oder auch prophylaktisch, können zum Erreichen eines Sinusrhythmus temporäre Schrittmacherelektroden implantiert werden. Bei unserem Patientenkollektiv erreichten 14 (28%) Patienten in der Behandlungsgruppe spontan einen Sinusrhythmus, während 36 (72%) Patienten auf elektrische Stimulation angewiesen waren. Die Verhältnisse waren in der Kontrollgruppe ähnlich. Bei 32 (64%) Patienten war eine Defibrillation notwendig, 17 (34%) Patienten kehrten spontan in einen Sinusrhythmus zurück ($p = 0,473$).

Die Anzahl der benötigten elektrischen Stimulationen war zwischen beiden Gruppen signifikant verschieden ($p = 0,034$). In der Behandlungsgruppe mussten die Patienten durchschnittlich $3,0 \pm 1,7$ mal defibrilliert werden, in der Gruppe K im Durchschnitt $2,4 \pm 2,2$ mal. Im Falle einer Defibrillation wurden in beiden Gruppen ähnliche Energiewerte genutzt. Durchschnittlich musste in der Behandlungsgruppe mit $8,3 \pm 3,1$ Joule pro Patient und in der Kontrollgruppe mit $8,2 \pm 4,7$ Joule defibrilliert werden ($p = 0,879$).

5.1.6 Blutverlust und Einsatz von IABP

Es fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Blutverlustes in beiden Gruppen. Die Patienten der Behandlungsgruppe verloren im Mittel $1284,6 \pm 568,8$ ml Blut, die Patienten der Kontrollgruppe $1350 \pm 807,8$ ml ($p = 0,703$).

Insgesamt benötigten vier Patienten dieser Studie zum Ende der Operation eine intraaortale Ballonpumpe zur Kreislaufunterstützung. Von diesen vier Patienten waren drei aus der Kontrollgruppe und einer aus der Behandlungsgruppe. Es bestand kein relevanter Unterschied ($p = 0,488$).

5.1.7 Transfusionen

Die benötigte Transfusionsmenge an Erythrozytenkonzentraten unterschied sich signifikant zwischen beiden Gruppen. Die Patienten der Behandlungsgruppe erhielten durchschnittlich $452,4 \pm 203,4$ ml Erythrozytenkonzentrat im Vergleich zu $644,7 \pm 326,1$ ml in der Kontrollgruppe ($p = 0,041$).

Die zugeführte Thrombozytenkonzentratmenge wies keine relevante Differenz zwischen beiden Gruppen auf ($p = 0,892$). In der Kontrollgruppe wurden pro Patient durchschnittlich $300 \pm 111,8$ ml gegeben versus $291,7 \pm 102,1$ ml in der Behandlungsgruppe.

5.2 pH-Werte

Die gemessenen pH-Werte waren zu den jeweiligen Messpunkten vor jeder Kardioplegiegabe nicht wesentlich unterschiedlich (Abbildung 13, Abbildung 14). Vor der ersten Kardioplegiegabe hatte die Behandlungsgruppe im Durchschnitt einen pH-Wert von $6,78 \pm 0,26$ in der Vorderwand und $6,83 \pm 0,28$ in der Hinterwand im Vergleich zu durchschnittlichen pH-Werten von $6,85 \pm 0,24$ der Vorderwand ($p = 0,097$) und $6,86 \pm 0,26$ der Hinterwand ($p = 0,437$) in der Kontrollgruppe. Auch vor den nächsten beiden Kardioplegieapplikationen war kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen festzustellen ($p = 0,986$ vor 2. KP-Gabe, $p = 0,899$ vor 3. KP-Gabe).

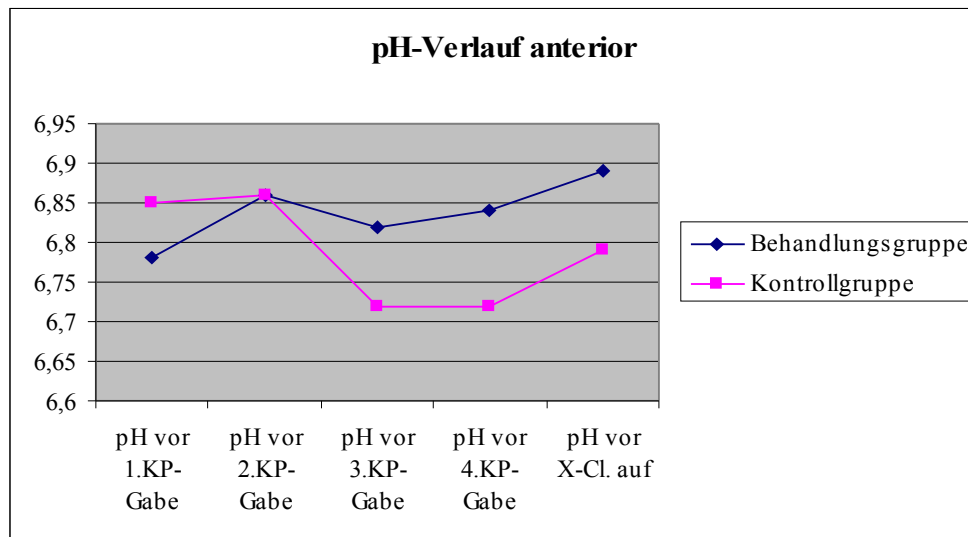


Abbildung 13: pH-Verlauf in der Vorderwand während der Klemmzeit im Gruppenvergleich, (X-Cl. = Aortenklammer)

Bei den meisten Patienten kam es zu einer vierten Kardioplegiegabe während der Operation. Auch die vor dieser Kardioplegieapplikation gemessenen pH-Werte ergaben keinen relevanten Unterschied (Abbildung 13, Abbildung 14). In der Vorderwand fand sich in der Behandlungsgruppe ein pH von $6,84 \pm 0,21$ gegenüber einem pH-Wert von $6,72 \pm 0,33$ in der Kontrollgruppe ($p = 0,194$). In der Hinterwand konnten vor der vierten Kardioplegieapplikation mit $6,69 \pm 0,24$ in der Gruppe B und $6,65 \pm 0,29$ in der Gruppe K fast identische Werte gemessen werden ($p = 0,48$).

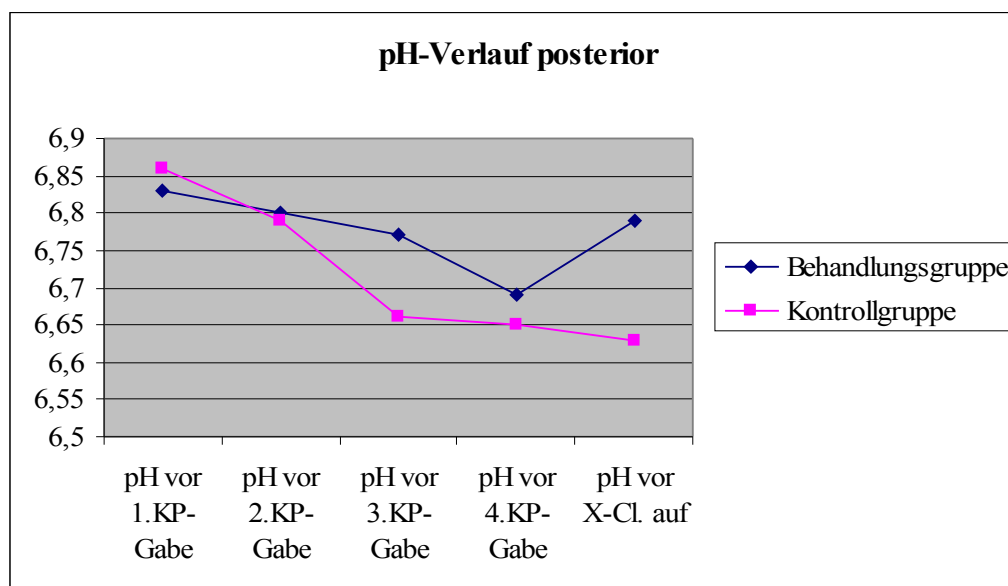


Abbildung 14: pH-Verlauf in der Hinterwand während der Klemmzeit im Gruppenvergleich, (X-Cl. = Aortenklammer)

Einen Unterschied in beiden Gruppen, der in der Hinterwand sogar das Signifikanzniveau unterschritt, war bei den pH-Werten festzustellen, die direkt vor Öffnung der Aortenklemme dokumentiert wurden (Abbildung 15). Dort wies die Behandlungsgruppe vor Öffnung der Aortenklemme mit $6,79 \pm 0,28$ einen höheren pH-Wert auf als die Kontrollgruppe mit $6,63 \pm 0,34$ ($p = 0,023$). In der Vorderwand war mit einem pH-Wert von $6,89 \pm 0,26$ in der Gruppe B und $6,79 \pm 0,29$ in der Gruppe K vor dem Öffnen der Aortenklemme noch keine statistische Signifikanz festzustellen ($p = 0,075$).

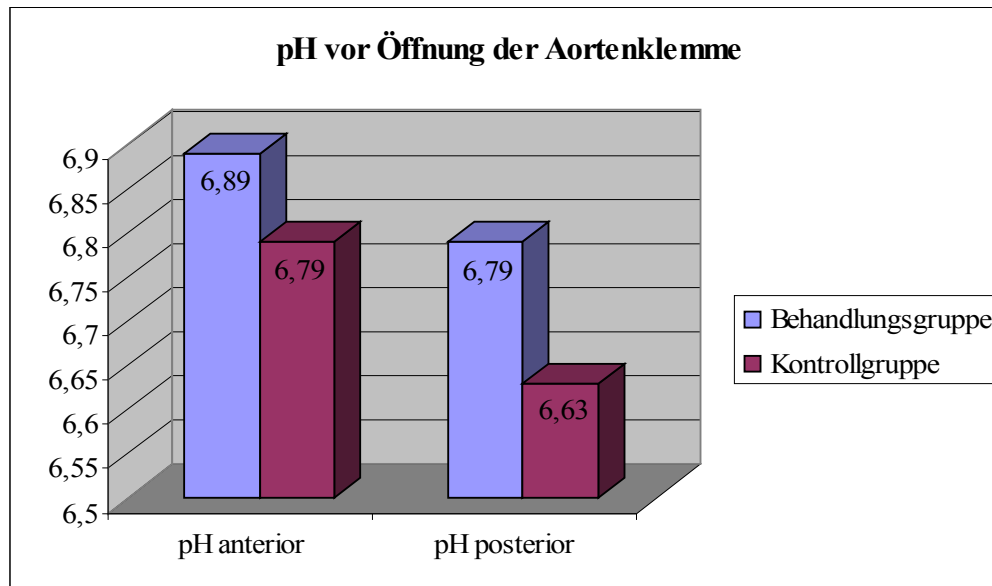


Abbildung 15: pH-Werte vor Aortenklappenöffnung in beiden Gruppen

Die alle 10 Sekunden aktualisierten pH-Werte wurden während des gesamten Operationsvorgangs auch integrativ dargestellt. In die studienrelevanten Daten ging der integrierte pH-Wert beider Elektroden zu zwei definierten Zeitpunkten ein. Als erster Messzeitpunkt wurde der integrierte pH-Wert nach 30 Minuten kardiopulmonaler Bypasszeit bestimmt, jeweils in der Vorderwand (1a) und in der Hinterwand (1b). Der Zeitpunkt kurz vor der Öffnung der Aortenklammer entsprach dem zweiten Messzeitpunkt zur Dokumentation des integrierten pH-Wertes. Dies galt dementsprechend für die Vorderwand (2a) sowie für die Hinterwand (2b). Zu beiden Zeitpunkten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 10). Der nach 30 Minuten gemessene integrierte pH-Wert belief sich in der Behandlungsgruppe auf $6,9 \pm 0,26$ in der Vorderwand und $6,87 \pm 0,25$ in der Hinterwand. In der Kontrollgruppe fand sich nach 30 Minuten ein durchschnittlicher integrierter pH-Wert von $6,95 \pm 0,29$ in der Vorderwand ($p = 0,247$) und $6,88 \pm 0,24$ in der Hinterwand des linken Ventrikels ($p = 0,691$). Auch als nicht wesentlich verschieden stellten sich die letzten integrierten pH-Werte heraus. Dabei konnte in der Vorderwand ein pH von $6,9 \pm 0,24$ in der Behand-

lungsgruppe und ein fast identischer pH von $6,91 \pm 0,28$ in der Kontrollgruppe gemessen werden ($p = 0,865$). Zu diesem Zeitpunkt war der pH der Hinterwand mit $6,81 \pm 0,24$ in der Gruppe K und $6,84 \pm 0,24$ in der Gruppe B auch nahezu übereinstimmend ($p = 0,404$).

Tabelle 10: Integrierte pH-Werte nach 30 min und vor Öffnung der Aortenklamme in beiden Gruppen

Messpunkt	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
1a	B	6,9	0,26	0,247
	K	6,95	0,29	
2a	B	6,9	0,24	0,865
	K	6,91	0,28	
1b	B	6,87	0,25	0,691
	K	6,88	0,24	
2b	B	6,84	0,24	0,404
	K	6,81	0,24	

Messpunkte: **1a** = integrierter pH-Wert nach 30min Klemmzeit in der Vorderwand, **2a** = letzter integrierter pH-Wert vor Öffnung der Aortenklamme in der Vorderwand, **1b** = integrierter pH-Wert nach 30min Klemmzeit in der Hinterwand, **2b** = letzter integrierter pH-Wert vor Öffnung der Aortenklamme in der Hinterwand

Die niedrigsten pH-Werte während des gesamten kardiopulmonalen Bypasses waren in beiden Gruppen ähnlich. In der Vorderwand lag der niedrigste pH-Wert in der Behandlungsgruppe im Durchschnitt bei $6,61 \pm 0,22$ und bei $6,61 \pm 0,29$ in der Kontrollgruppe ($p = 0,895$). In der Hinterwand fand sich mit dem durchschnittlich niedrigsten pH-Wert von $6,56 \pm 0,25$ in der Gruppe B und $6,5 \pm 0,35$ in der Gruppe K auch kein relevanter Unterschied ($p = 0,327$).

5.2.1 pH-Werte unter verschiedenen Anhaltspunkten

Einwirkung präoperativer Risikofaktoren auf die pH-Werte

Um den Einfluss einzelner prognostisch negativer Parameter auf die Ergebnisse bestimmen zu können, wurden drei spezielle präoperative Risikofaktoren und deren Auswirkung auf die pH-Werte untersucht. Als Risikofaktoren kamen eine schlechte präoperative EF ($<50\%$), Diabetes mellitus sowie ein erhöhtes Patientenalter (≥ 70 Jahre) in Betracht. Eine schlechte präoperative EF von $<50\%$ zeigte keine Auswirkungen bezüglich der integrierten pH-Werte nach 30 Minuten, vor dem Öffnen der Aortenklamme und hinsichtlich der niedrigsten pH-Werte während der gesamten Klemmzeit weder in der Behandlungsgruppe noch in der Kontrollgruppe.

Auch Diabetes mellitus, als präoperativer Risikofaktor, lies in beiden Gruppen keine Veränderung im Vergleich zu den restlichen Patienten, die keinen Diabetes mellitus aufwiesen, bezüglich der integrierten und niedrigsten pH-Werte erkennen.

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der niedrigsten pH-Werte konnte unter erhöhten Patientenalter von ≥ 70 Jahren in der Behandlungsgruppe festgestellt werden. Dabei zeigte sich der Risikofaktor Alter eher als günstig auf, da in der Behandlungsgruppe der durchschnittlich niedrigste pH-Wert der 13 Patienten ≥ 70 Jahren mit $6,66 \pm 0,18$ höher war im Vergleich zu den Patienten die das Alter von 70 Jahren noch nicht erreicht hatten. Diese 37 Patienten der Behandlungsgruppe mit einem Alter unter 70 Jahren wiesen einen durchschnittlichen niedrigsten pH-Wert von $6,55 \pm 0,18$ auf ($p = 0,011$). In der Kontrollgruppe verhielt sich dieser Parameter genau umgekehrt. Die 23 Patienten über 70 Jahren wiesen mit $6,84 \pm 0,2$ niedrigere pH-Werte im Vergleich zu den durchschnittlich $6,9 \pm 0,14$ der 26 Patienten unter 70 Jahren auf ($p = 0,096$). Die präoperativen Risikofaktoren zeigten in der Gruppe K keine Auswirkung auf den integrierten pH nach 30 Minuten sowie auf den niedrigsten pH während der Klemmzeit.

Auswirkung verschiedener Operationsverfahren auf die pH-Werte

Bei der Betrachtung der letzten integrierten pH-Werte unter Aortenklappenersatz und Koronarchirurgie, war zunächst kein Unterschied im Gruppenvergleich festzustellen (Tabelle 11). Um herauszufinden, ob die beiden Operationsverfahren sich auf die integrierten pH-Werte auswirkten, wurde ein Vergleich zu den restlichen Patienten getätigt. Dabei konnte weder zwischen den beiden Operationsverfahren noch im Vergleich zu den Patienten mit anderen Operationsverfahren ein signifikanter Unterschied ausfindig gemacht werden.

Tabelle 11: integrierter pH unter verschiedenen OP-Verfahren

OP-Art	Gruppe	letzter integrierter pH	Signifikanz
AKE	B	6,81	0,176
	K	6,92	
ACVB	B	6,84	0,587
	K	6,84	
Gesamt	B	6,87	0,785
	K	6,86	

5.2.2 Outcome bei azidotischen pH-Werten

Als manifeste Azidose werden pH-Werte kleiner als 6,34 bezeichnet. Allerdings gehen integrierte pH-Werte unter 6,85 bereits mit schlechterem postoperativen Outcome einher.

Mortalität

Zur genaueren Analyse wurde untersucht, wie viele der Patienten während der Operation Azidosen über einen längeren Zeitraum aufwiesen. Dazu wurden alle Patienten, deren integrierter pH während der Aortenklammzeit in einer der beiden Elektroden den Wert von 6,34 unter-

schrift, auf Gruppenzugehörigkeit und Mortalität untersucht. Nach 30 Minuten unter integrierter pH-Messung war nur bei einem Patient aus der Kontrollgruppe eine manifeste Azidose von 6,31 in der Hinterwand nachzuweisen. In der Vorderwand befand sich bei allen Studienteilnehmern der integrierte pH-Wert zu diesem Zeitpunkt oberhalb von 6,34. Der letzte integrierte pH-Wert der anterioren Elektrode war bei zwei Patienten der Kontrollgruppe mit je 6,28 im azidotischen Bereich. Zu diesem Zeitpunkt konnte bei vier Patienten eine manifeste Azidose in der Hinterwand identifiziert werden. Von diesen vier Probanden waren zwei der Behandlungsgruppe und zwei der Kontrollgruppe zugehörig. Unter diesen Patienten mit gravierenden azidotischen Erscheinungen während der Klemmzeit verstarb einer postoperativ. Er wies vor der Öffnung der Aortenklammer in der Vorder- und Hinterwand jeweils den niedrigsten integrierten pH-Wert des gesamten Studienkollektivs auf. Ein weiterer der vier verstorbenen Probanden unter der Studie zeigte als letzten integrierten pH-Wert in der Hinterwand mit 6,6 auch einen relativ niedrigen pH-Wert auf. In der Vorderwand besaß dieser jedoch keinen azidotischen pH-Wert. Bei den anderen beiden Verstorbenen konnte zu keinem Zeitpunkt ein integrierter pH unter 6,9 gefunden werden.

Kardiales Troponin I

Um zu klären, in wieweit niedrige pH-Werte eine verstärkte cTNI-Freisetzung verursachen, wurde eine Korrelation beider Werte untersucht. Bei der Korrelationsanalyse fand sich nur eine schwache nicht signifikante Korrelation zwischen der cTNI-Konzentration und den integrierten pH-Werten kleiner 6,85 ($r = -0,201$, $p = 0,176$ für cTNI nach 8 Stunden). Zwischen den beiden Gruppen konnte zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied in der cTNI-Konzentration festgestellt werden (Tabelle 12).

Tabelle 12: cTNI-Konzentration bei integrierten pH-Werten kleiner 6,85 zum Ende der Klemmzeit

		letzter integrierter pH < 6,85		
		Behandlungsgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz
kardiales Troponin I (µg/l)	nach 1h	2,59	1,85	0,465
	nach 8h	3,88	4,16	0,773
	nach 16h	5,79	6,6	0,783

pH-Werte von Patienten mit cTNI-Konzentrationen über 10 µg/l

Die 20 Patienten mit einem cTNI > 10 µg/l wiesen im Vergleich zu den 80 Patienten mit niedrigerer cTNI-Konzentration keine statistischen Unterschiede bezüglich ihrer integrierten pH-Werte nach 30 Minuten und vor der Öffnung der Aortenklammer auf (Tabelle 13).

Tabelle 13: integrierte pH-Werte bei cTNI-Konzentrationen größer und kleiner 10 µg/l

Gruppe	integrierter pH nach 30min		Vgl. der cTNI-Gruppen	letzter integrierter pH		Vgl. der cTNI-Gruppen
	cTNI<10µg/l	cTNI>10µg/l	Signifikanz	cTNI<10µg/l	cTNI>10µg/l	Signifikanz
B	6,85	6,9	0,887	6,88	6,77	0,777
K	6,91	6,83		6,85	6,91	

Inotropika

Patienten mit Klemmzeiten über 90 Minuten hatten im Gruppenvergleich eine signifikant verschiedene Dauer von appliziertem Dobutamin. Die Patienten der Behandlungsgruppe bedurften bei Klemmzeiten größer als 90 Minuten im Durchschnitt 23 Stunden der Unterstützung mit Dobutamin, die Patienten der Kontrollgruppe benötigten Dobutamin hingegen 67,5 Stunden ($p = 0,044$). Hinsichtlich der anderen Inotropika war zwischen den Gruppen kein Unterschied festzustellen. In der Behandlungsgruppe war in Anbetracht der Dauer der Dobutamin-gabe mit 23 ± 23 Stunden bei den Patienten mit einer Klemmzeit über 90 Minuten ($n = 26$) ein signifikanter Unterschied zu den Patienten mit geringerer Klemmzeit auszumachen, die durchschnittlich 38 ± 30 Stunden auf Dobutamin angewiesen waren ($p = 0,017$). Bezogen auf die durchschnittliche Adrenalingabe über 24 Stunden war in der Kontrollgruppe ein deutlicher Unterschied zu diagnostizieren. Die Patienten mit prolongierter Klemmzeit bekamen im Durchschnitt $7,5 \pm 7,7$ µg/kg/d im Vergleich zu $2,7 \pm 2,4$ µg/kg/d bei den Patienten mit einer kürzeren Klemmzeit als 90 Minuten ($p = 0,035$). Darüber hinaus waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Inotropika bei Klemmzeiten über 90 Minuten festzustellen.

Um die Auswirkungen niedriger integrierter pH-Werte auf den Inotropikabedarf einschätzen zu können, wurden alle Patienten, deren letzter integrierter pH-Wert niedriger als 6,85 war, auf die Dauer applizierter Inotropika (Tabelle 14) und deren Maximalbedarf untersucht und mit den restlichen Patienten verglichen. Im Gruppenvergleich konnte bei den 47 Patienten mit einem integrierten pH unter 6,85, kein Unterschied hinsichtlich der benötigten Inotropika festgestellt werden.

Tabelle 14: Dauer des Inotropikabedarfs in Stunden unter verschiedenen pH-Bedingungen

Gruppe	Dobutamin Dauer			Adrenalin Dauer			Noradrenalin Dauer		
	pHi <6,85	pHi >6,85	p-Wert	pHi <6,85	pHi >6,85	p-Wert	pHi <6,85	pHi >6,85	p-Wert
B	30,6	31,8	0,947	13,3	9,8	0,265	21,3	14,3	0,363
K	88,1	72,3	0,877	36,8	27,1	0,838	48,2	30,6	0,594

Bei der Gegenüberstellung der 47 Patienten mit integrierten pH unter 6,85 und der 53 Patienten mit höherem durchschnittlichen integrierten pH, fand sich in der Gruppe B ein statisti-

scher Unterschied bei den Maxima der Noradrenalinapplikation (Tabelle 15). Mit durchschnittlich $0,16 \pm 0,14 \mu\text{g/kg/min}$ benötigten die 20 Patienten deren integrierter pH-Wert 6,85 unterschritt signifikant höhere Maximaldosen an Noradrenalin als die 25 Patienten mit einem integriertem pH-Wert über 6,85 die im Durchschnitt $0,09 \pm 0,07 \mu\text{g/kg/min}$ bedurften ($p = 0,033$).

Tabelle 15: Maximaler Inotropikabedarf unter verschiedenen pH-Bedingungen

	Dobutamin max			Adrenalin max			Noradrenalin max		
Gruppe	pHi <6,85	pHi >6,85	p-Wert	pHi <6,85	pHi >6,85	p-Wert	pHi <6,85	pHi >6,85	p-Wert
B	5,1	5,1	0,46	0,07	0,06	0,962	0,16	0,09	0,033
K	5,6	5,8	0,397	1,08	0,89	0,608	0,2	0,16	0,73

IABP

Die vier Patienten, die intraoperativ der Unterstützung einer IABP bedurften, wiesen im Vergleich zu den restlichen 96 Patienten signifikant höhere Mittelwerte der integrierten pH-Werte nach 30 Minuten auf (Tabelle 16), da alle vier Patienten zu diesem Zeitpunkt einen pH-Wert oberhalb von 7,0 aufzeigten. Die letzten gemessenen integrierten pH-Werte waren jedoch nicht wesentlich unterschiedlich voneinander.

Tabelle 16: Vergleich der integrierten pH-Werte zwischen Patienten mit IABP-Bedarf und ohne

	IABP (n=4)	Gesamt (n=96)	Signifikanz
pHi 30min- MW	7,16	6,87	0,006
letzte pHi- MW	6,82	6,86	0,736
tiefster pH in KZ	6,64	6,56	0,429

5.3 postoperative Werte

5.3.1 Labor- und hämodynamische Parameter

Kardiales Troponin I

Es bot sich im postoperativen Untersuchungszeitraum der Beginn der typischen Verlaufskurve des kardialen Troponin I mit einem Anstieg nach drei bis vier Stunden. Troponin I erreicht sein Konzentrationsmaximum erst nach 20 Stunden. Da unser letzter Wert bereits nach 16 Stunden aufgenommen wurde, war bei allen unserer Messungen ein kontinuierlicher Anstieg zu verzeichnen. Die Konzentration des postoperativen kardialen Troponin I wurde im Gruppenvergleich nach einer Stunde, acht Stunden und 16 Stunden untersucht. Dabei fand sich in der Gruppe K stets ein niedrigerer Wert als in der Gruppe B, jedoch ohne statistische Signifikanz (Abbildung 16).

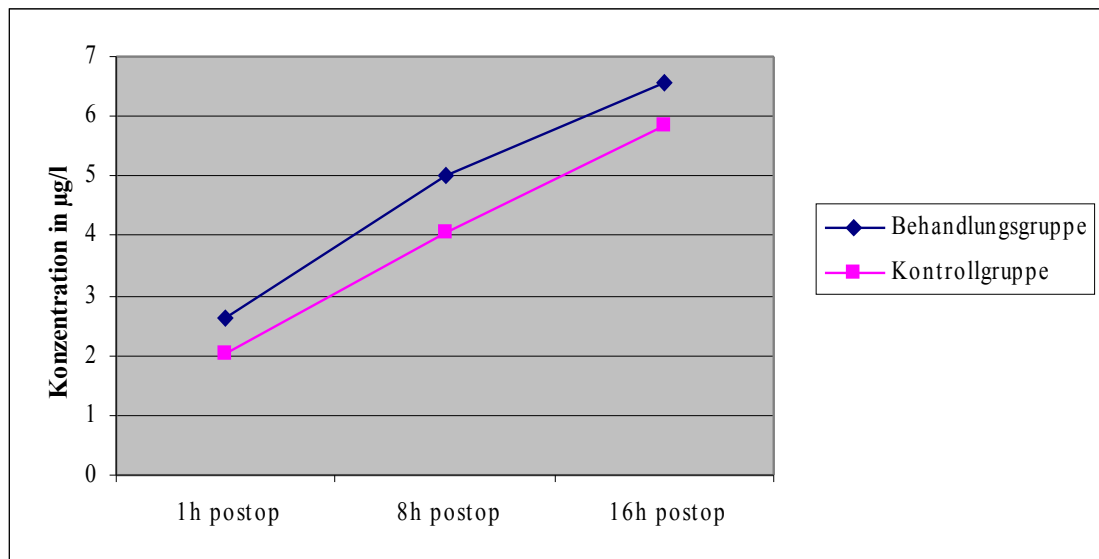


Abbildung 16: mittlere Konzentration des cTNI zu verschiedenen Zeiten im Gruppenvergleich

Eine Stunde postoperativ betrug die mittlere Konzentration $2,02 \pm 2 \mu\text{g/l}$ in der Gruppe K versus $2,61 \pm 3,18 \mu\text{g/l}$ in der Gruppe B ($p = 0,227$). Nach weiteren acht Stunden war die Konzentration des cTNI bereits angestiegen auf durchschnittlich $4,07 \pm 3,65 \mu\text{g/l}$ in der Kontrollgruppe und $5,02 \pm 4,24 \mu\text{g/l}$ in der Behandlungsgruppe ($p = 0,074$). Die letzten gemessenen Konzentration nach 16 Stunden betrugen durchschnittlich $5,84 \pm 5,35 \mu\text{g/l}$ in der Gruppe K und $6,58 \pm 4,62 \mu\text{g/l}$ in der Gruppe B ($p = 0,16$).

cTNI bei Patienten mit Klemmzeiten größer als 90 Minuten

Die 26 Patienten, deren aortale Klemmzeit 90 Minuten überschritt, wiesen im Vergleich zu den restlichen 74 Patienten mit einer Klemmzeit unter 90 Minuten eine hochsignifikant erhöhte cTNI-Konzentration zu allen Messzeitpunkten auf (Tabelle 17). Die cTNI-Konzentrationen bei Klemmzeiten über 90 Minuten waren im Gruppenvergleich nicht wesentlich unterschiedlich.

Tabelle 17: cTNI Konzentrationen bei Patienten mit Klemmzeit über 90 Minuten

Messpunkte	Gruppe	cTNI (µg/l)		Signifikanz
		KZ > 90min	KZ < 90min	
1h	B	5,6	1,5	< 0,001
	K	3,46	1,49	0,054
8h	B	9,4	3,48	< 0,001
	K	7,33	2,89	< 0,001
16h	B	10,15	5,32	0,002
	K	11,33	3,8	< 0,001

CK-MB-Isoenzym

Für das CK-MB zeigte sich eine typische Verlaufsform mit direkt postoperativ folgendem Anstieg der in der Kontrollgruppe geringer ausgeprägt war als in der Behandlungsgruppe, jedoch keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,104$). Acht Stunden postoperativ betrug das CK-MB $50,4 \pm 26,1$ mmol/l in der Behandlungsgruppe und $44,6 \pm 30,6$ mmol/l in der Kontrollgruppe. Darauf folgte ein Abfall der CK-MB-Konzentration nach 24 Stunden, der sich in beiden Gruppe nicht wesentlich voneinander unterschied ($p = 0,529$). In der Kontrollgruppe war die Konzentration mit $32,0 \pm 26,4$ mmol/l etwas höher als in der Behandlungsgruppe mit $31,8 \pm 19,9$ mmol/l.

Herzzeitvolumen

Das HZV im Operationssaal wurde für die Behandlungsgruppe mit $5,7 \pm 1,3$ l/min gegenüber der Kontrollgruppe mit $5,9 \pm 1,6$ l/min gemessen ($p = 0,789$). Nach vier Stunden erfolgte eine weitere Messung auf der Intensivstation, welche in der Behandlungsgruppe ein HZV von $6,7 \pm 1,6$ l/min und der Kontrollgruppe ein HZV von $6,1 \pm 1,6$ l/min ergab (Tabelle 18). Die HZV unterschieden sich deutlicher als im Operationssaal, allerdings war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,054$).

Tabelle 18: HZV im Operationsraum (OR) und vier Stunden postoperativ im Gruppenvergleich

	Gruppe	Mittelwert (l/min)	Standardabweichung	p-Wert
HZV in OR	B	5,74	1,34	0,789
	K	5,91	1,65	
HZV 4h postop	B	6,66	1,61	0,054
	K	6,1	1,59	

In einem hämodynamisch instabilen Zustand befanden sich postoperativ zwei Patienten aus der Kontrollgruppe. Einer der beiden wies durch eine schlechte Aktivität der Vorderwand für einige Stunden ein sehr geringes HZV von 3,3 l/min auf und bedurfte erneut der Unterstützung der Herzlungenmaschine. Der zweite Patient wies für mehr als sechs Stunden ein Low cardiac output syndrom auf.

Ejektionsfraktion (EF)

Die postoperative Ejektionsfraktion wurde noch im Operationssaal mittels Echokardiographie ermittelt. Die berechneten Werte waren mit durchschnittlich $48 \pm 14\%$ in der Behandlungsgruppe und $50 \pm 14\%$ in der Kontrollgruppe sehr ähnlich ($p = 0,356$).

5.3.2 Beatmungszeit und Krankenhausaufenthaltsdauer

Der Zeitraum von der korrekten Positionierung des endotrachealen Tubus bis zur Entfernung des selbigen postoperativ auf Intensivstation wurde als Beatmungszeit definiert. Die Patienten in der Behandlungsgruppe bedurften im Durchschnitt über 18 ± 18 Stunden einer endotrachealen Beatmung, während die Patienten der Kontrollgruppe über 25 ± 34 Stunden intubiert werden mussten (Tabelle 19, $p = 0,336$). Bei der Aufenthaltszeit auf der Intensivstation fand sich ein großer Unterschied im Mittelwert zwischen beiden Gruppen, der durch die erhebliche Streuung (Standardabweichung) in der Kontrollgruppe verursacht wurde (Tabelle 19).

Tabelle 19: Dauer der Intubationszeit, Intensivdauer und Krankenhausaufenthalt in beiden Gruppen

	Gruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Maximum	Minimum	Signifikanz
Intubationszeit (h)	B	17,7	18,17	117	2	0,336
	K	24,96	33,99	167,5	4	
ITS-zeit (h)	B	58,9	74,49	447	18	0,348
	K	104,5	175,7	1023,5	14,5	
postop Aufenthalt (d)	B	13,7	5,5	35	6	0,8
	K	15,4	11,3	63	3	

Durchschnittlich verbrachten die Patienten der Behandlungsgruppe mit $13,7 \pm 5,5$ Tagen eine etwas kürzere Zeit im Krankenhaus als die Patienten der Kontrollgruppe mit $15,4 \pm 11,3$ Tagen (Abbildung 17, $p = 0,8$). Bei den meisten Patienten, die länger als 14 Tage stationär behandelt wurden, traten früh Komplikationen auf, die teils sogar eine erneute Intervention erforderlich machten.

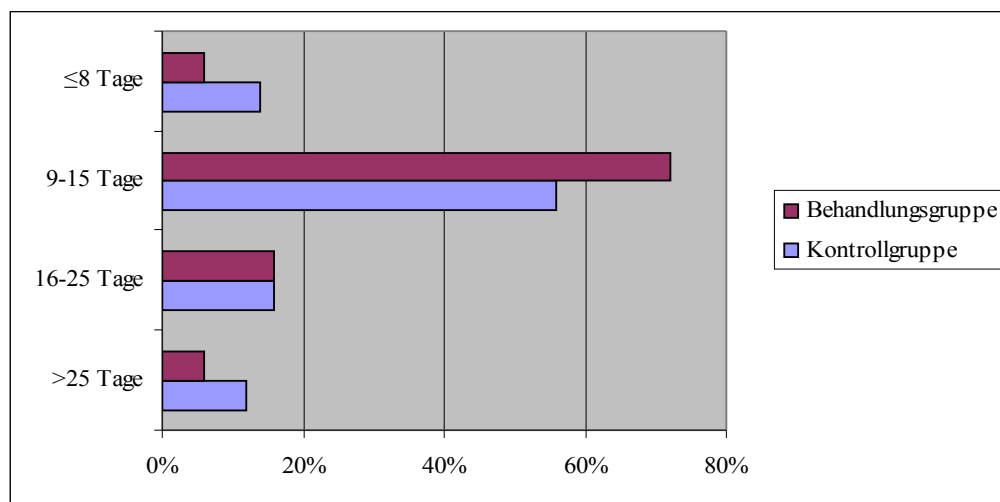


Abbildung 17: Krankenhausaufenthaltszeit im Gruppenvergleich

5.4 Sondenassoziierte Komplikationen

Elektrodenschaden

Während des operativen Eingriffs kam es bei neun Patienten der gesamten Studienteilnehmer zu einem spontanen Defekt einer oder beider pH-Sonden. Im Einzelnen ereignete sich dieser Elektrodenausfall bei 3 (6%) Patienten der Behandlungsgruppe und 6 (12%) Patienten der Kontrollgruppe. Da bei zwei Patienten der Elektrodendefekt nur temporär auftrat, wurden beide in die statistische Auswertung mit einbezogen.

Blutung

Von den 100 Studienteilnehmern wiesen 15 Patienten Lacerationen an den Sondeneinstichstellen auf. Von diesen auftretenden Blutungen mussten fünf im Rahmen einer Reoperation behoben werden. Im Bereich der anterioren Einstichstelle waren bei 10% ($n = 5$) aus der Behandlungsgruppe und 4% ($n = 2$) der Patienten der Kontrollgruppe Blutungen festzustellen ($p = 0,24$). Bei Betrachtung aller Studienteilnehmer waren die Blutungsinzidenzen an der Hinterwand mit 10% häufiger als an der Vorderwand mit 7% ($p = 0,549$). Im Einzelnen waren dies 12 % ($n = 6$) der Operierten aus Gruppe B und bei 8% ($n = 4$) der Patienten aus Gruppe K ($p = 0,505$).

Aus der Abbildung 18 wird ersichtlich, dass die sondenassoziierten Blutungen den Hauptanteil der Komplikationen darstellen. Ein Defekt oder kompletter Ausfall der Elektroden folgte mit 9% als zweithäufigste Problematik. Blutungen, die noch intraoperativ diagnostiziert wurden, konnten übernäht werden. Bei Blutungen, die nicht gestillt werden konnten, oder die erst postoperativ diagnostiziert wurden, musste eine Rethorakotomie durchgeführt werden.

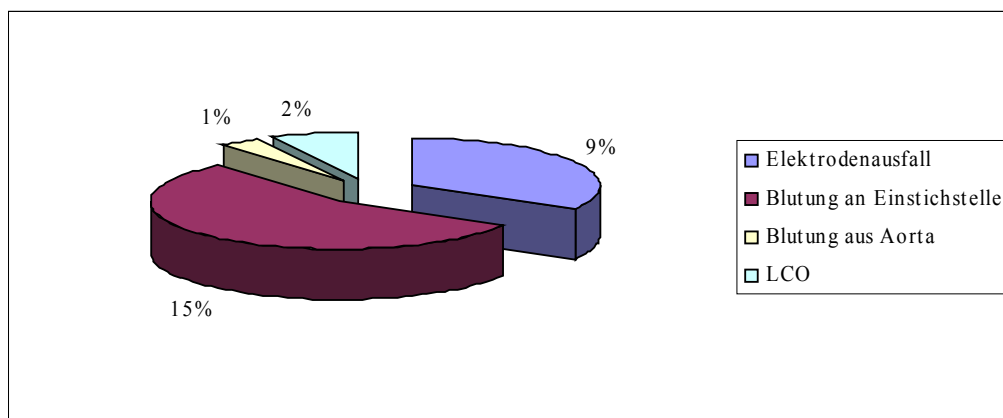


Abbildung 18: Verteilung der Sondenassoziierten Komplikationen

5.4.1 Postoperative Komplikationen

Von den 100 operierten Patienten traten bei 23 postoperative Komplikationen auf, wovon vier multiple Probleme aufwiesen. Nach Beendigung des operativen Eingriffs war für einen Patienten aus der Kontrollgruppe der Einsatz einer IABP notwendig (Abbildung 19). Zwei weitere Probanden der Kontrollgruppe waren darüber hinaus auch auf der Intensivstation auf eine IABP zur hämodynamischen Unterstützung angewiesen. Im Vergleich dazu war für nur einen Patienten aus der Behandlungsgruppe derart Intervention erforderlich ($p = 0,488$).

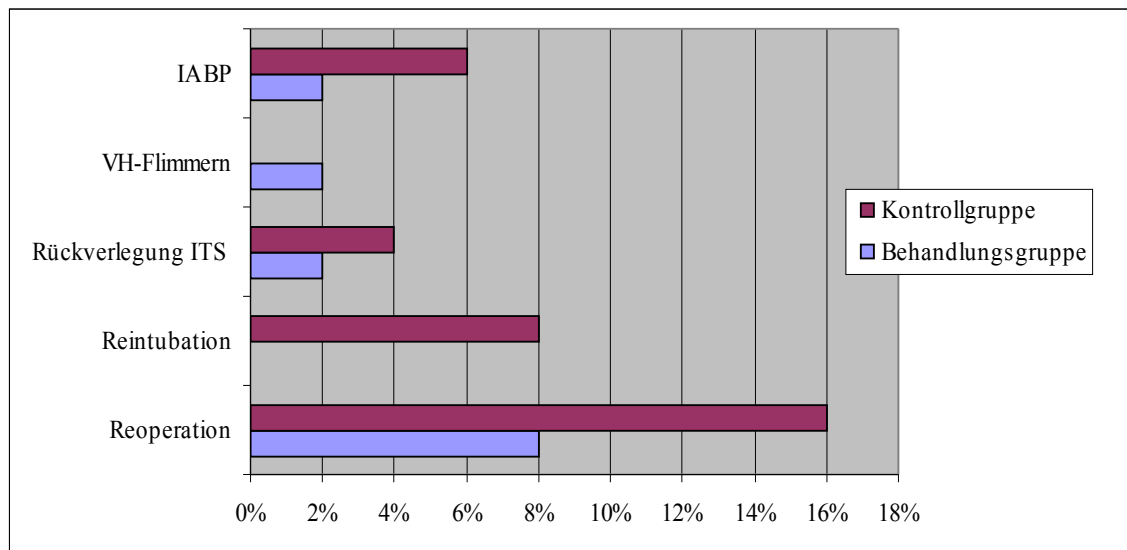


Abbildung 19: Häufigkeit postoperativer Komplikationen

Für einen Patienten, der der Behandlungsgruppe zugehörig, wurde ein eingriffassoziiertes, postoperatives Vorhofflimmern dokumentiert ($p = 0,317$). Etwas später konnte jedoch auf der Intensivstation bereits wieder ein Sinusrhythmus festgestellt werden. Auf Grund von Blutungsinzidenzen und hämodynamischer Instabilität mussten zwei (4%) Patienten der Kontrollgruppe und ein (2%) Patient der Behandlungsgruppe erneut auf die Intensivstation verlegt werden ($p = 0,56$). Eine Reintubation war bei vier (8%) Patienten der Kontrollgruppe erforderlich ($p = 0,042$). Zwei der Reintubierten Patienten wurden aufgrund postoperativer Nachblutungen erneut operiert. Insgesamt bedurften 12% der 100 Teilnehmer einen zweiten chirurgischen Eingriff (Abbildung 19). Der Anlass dafür war bei fünf der 12 (5%) Patienten Blutungen an den Einstichstellen unterschiedlicher Intensität. Von den Reoperierten waren acht (16%) Patienten der Kontrollgruppe und vier (8%) Patienten der Behandlungsgruppe zugehörig ($p = 0,221$).

5.4.2 Letalität

Insgesamt wurden während der Klemmzeit unter allen Studienteilnehmern nur sechs Probanden mit schwer azidotischen pH-Werten unter 6,34 identifiziert. Davon waren vier Patienten der Kontrollgruppe und zwei Patienten der Behandlungsgruppe zugehörig. Der Patient mit dem niedrigsten pH-Wert sowohl in der Vorderwand als auch in der Hinterwand verstarb postoperativ. Unter den sechs Probanden mit definitiven Azidosen stellte dies eine Mortalität von 16,6% dar. Von diesen sechs Patienten wiesen vier Azidosen in der Hinterwand auf.

Durch verschiedene Ursachen verstarben im Rahmen der Studie vier Patienten. Aus beiden Gruppen waren jeweils zwei Patienten anteilig. Damit war in beiden Gruppen eine Letalität von 4% zu verzeichnen.

Letalitätsursachen

Bei den zwei Patienten aus der Kontrollgruppe musste bei einem ein therapieresistentes Multiorganversagen bei fulminant septischem Verlauf als Todesursache diagnostiziert werden. Bei dem zweiten Patient der Kontrollgruppe konnte die Todesursache nicht geklärt werden, so dass keine Aussage über Komplikationen verbunden mit dem Einsatz der Sonden gemacht werden konnte. Unter den zwei verstorbenen Patienten der Behandlungsgruppe trat bei einem der beiden Patienten ein Exitus letalis auf Grund eines therapierefraktären Kammerflimmerns auf. Der zweite Patient der Behandlungsgruppe wurde nach Teilmobilisierung und Entfernung der 24-Stunden-Überwachung am nächsten Morgen ohne Vitalparameter in seinem Bett aufgefunden.

Damit lies sich bis auf den einen ungeklärten Todesfall in der Kontrollgruppe keine studienassoziierte Todesursache finden.

6 Diskussion

Intraoperative ischämisch-azidotische Zustände waren lange Zeit unvorhersehbar und konnten oft mit herkömmlichen klinischen Maßnahmen nicht detektiert werden. Bis vor ungefähr 30 Jahren stellte die myokardiale Temperaturmessung ein nützliches Verfahren dar, die Verteilung kardioplegischer Lösungen in ischämisches Gewebe angemessen reflektieren zu können (Chiu et al. 1979). Progressive Gewebsazidose kann aber auch unter konstant niedrigen Temperaturen auftreten. Die Methode der myokardialen pH-Messung, die von Khuri und seinen Mitarbeitern zu Beginn der 1980er Jahre entwickelt wurde, spiegelte erstmals detailliert die Qualität der biochemischen und strukturellen Myokardprotektion wieder (Khuri et al. 1983). Dieses Verfahren bestätigte die Ergebnisse einiger zuvor durchgeführten Tierversuche (Deuvaert et al. 1973, Lange et al. 1983). Die intraoperative myokardiale Azidose, die nun mit einer im Myokard platzierten Elektrode gemessen werden konnte, reflektiert quantitativ regionale myokardiale Ischämie (Khuri et al. 2005).

In einem anderen Tierversuch wurde festgestellt, dass unter global ischämischen Zuständen das Ausmaß der Gewebsazidose während der Aortenklammzeit einen wichtigen Prädiktor für postischämische kardiale Dysfunktion darstellt und mit schlechteren klinischen Ergebnissen einhergeht (Crittenden 2001, Khuri et al. 2005). Da regionale Azidose oft das Resultat inadäquater Verteilung kardioplegischer Lösungen darstellt, können durch das myokardiale pH-Monitoring die Verteilung der Kardioplegie optimiert werden und azidotische Zustände signifikant reduziert werden (Khuri et al. 2005). Einige Autoren beschreiben des Weiteren, dass regionale Azidosen mit einem erhöhten intraoperativen Bedarf an inotropen Medikamenten korrelieren (Khabbaz et al. 2001, Kumbhani et al. 2004).

Diese Erfahrungen mündeten in einem neuen Prinzip, dem sogenannten pH-gesteuerten myokardialen Management (Okamoto et al. 1997). Nach mehreren klinischen Testphasen wurde postuliert, dass spezifische pH-Werte einen Effekt auf das postoperative Outcome und die Langzeitüberlebensrate nach kardialer Operation haben (Khuri et al. 2005). Von Khuri und seinen Mitarbeitern wurde ein mittlerer integrierter pH-Wert während der Aortenklammzeit von kleiner 6,85 in der Vorder- oder Hinterwand als ein unabhängiger negativer prädiktiver Wert für das 30-Tage postoperative Outcome betrachtet. Patienten, deren integrierter myokardialer pH während der Aortenklammzeit den Wert von 6,85 nicht erreicht, sollen doppelt so

viele schlechte Ergebnisse während der ersten 30 Tage aufweisen als Patienten mit einem integrierten pH von $\geq 6,85$ (Kumbhani et al. 2005).

Ein großer Vorteil der myokardialen pH-Messung wird in der Möglichkeit gesehen, regionale ischämische Veränderungen zeitnah zu quantifizieren und dem Operateur dadurch zu ermöglichen, seine operative Prozedur zu modifizieren, um größere ischämische Insulte zu vermeiden (Khabbaz et al. 2001). Allerdings fehlen bisher Arbeiten aus unabhängigen Arbeitsgruppen, die die Ergebnisse von Khuri bestätigt hätten.

6.1 Diskussion der intraoperativen Daten

Das Postulat, dass durch Verhinderung azidotischer Gewebszustände auch der Bedarf an inotroper Unterstützung minimiert werden kann, sollte auch in der vorliegenden Studie neben weiteren Zielparametern in den Mittelpunkt gerückt werden. In unserer Untersuchung fanden sich relativ geringe Unterschiede in der Häufigkeit des Einsatzes als auch der Menge der applizierten Inotropika. Es konnte ein etwas kürzerer Zeitraum der Verwendung inotroper Medikamente in der Behandlungsgruppe sowie etwas geringere Dosen an Adrenalin, Noradrenalin und Dobutamin über 24 Stunden festgestellt werden. Die Differenzen zur Kontrollgruppe waren allerdings nicht signifikant.

Bereits in der ersten von Khuri veröffentlichten Studie zur Beschreibung der intramyokardialen pH-Messung wurde unter anderem der intra- und postoperative Bedarf an inotroper Unterstützung zur Quantifizierung der klinisch myokardialen Preservation herangezogen (Khuri et al. 1983). Dabei konnten bei Patienten mit dem niedrigsten Bedarf an Inotropika und den kürzesten Klemmzeiten die höchsten pH-Werte identifiziert werden. Patienten im vorliegenden Studienkollektiv mit den niedrigsten Adrenalin-, Dobutamin- und Noradrenalin-Mengen über 24 Stunden wurden daraufhin auf ihre pH-Werte untersucht. Unsere Ergebnisse decken sich dabei nicht mit den Resultaten, die Khuri 1983 beschrieb, da sich kein Unterschied hinsichtlich der Mittelwerte der pH-Werte im Vergleich zum Gesamtkollektiv darstellte.

In einer Studie von Nakanishi wurde der Einfluss von Azidose auf inotrope Medikamente untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass durch die verminderte Aktivität von cAMP der inotrope Effekt von beispielsweise Isoproterenol im azidotischen Muskel signifikant supprimiert wurde (Nakanishi et al. 1987). Ähnliche Ergebnisse fanden 2005 auch Toller und seine Kollegen, die die inotrope Potenz von Adrenalin unter azidotischen Bedingungen unter-

suchten (Toller et al. 2005). Dabei konnte Toller eine verminderte myokardiale Relaxation und Kontraktilität unter Azidose feststellen, die durch eine zusätzliche Kombination mit einem weiteren Inotropikum überwunden werden konnte. Um dieser Aussage auf den Grund zu gehen, wurden alle Patienten unserer Studie, die zu einem Zeitpunkt einem azidotischen integrierten pH in Vorder- oder Hinterwand aufwiesen auf deren Inotropikabedarf untersucht. Die durchschnittlich applizierten Mengen waren jedoch teilweise sogar geringer als bei der Vergleichsgruppe, so dass sich kein erhöhter Bedarf an kreislaufunterstützenden Medikamenten unter azidotischen Bedingungen bestätigen lies. Damit stehen auch Kumbhanis Ergebnisse von 2004 unseren konträr gegenüber. Dieser konnte anhand einer Untersuchung an 247 Patienten eine direkte Korrelation zwischen myokardialer Azidose und dem intraoperativen Bedarf an inotroper Unterstützung aufzeigen (Kumbhani et al. 2004). Dies lies sich in der vorliegenden Studie nicht bestätigen, da trotz separater Untersuchung aller azidotischen pH-Werte kein erhöhter Bedarf an inotroper Unterstützung gefunden werden konnte. Kumbhani fand heraus, dass der pH-Wert während der Reperfusionszeit bei Patienten, die der Unterstützung inotroper Medikamente bedurften, signifikant geringer war und dass die intensivierte Gabe von Inotropika mit einer höheren postoperativen Mortalität und Morbidität einhergeht (Kumbhani et al. 2004).

Bezüglich der Dauer der Operationszeiten konnten keine wesentlichen Differenzen zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Klemmzeit war in der Behandlungsgruppe nur geringfügig länger. Okamoto (Okamoto et al. 1997) fand im Gegensatz dazu signifikant kürzere Bypass- und Klemmzeiten unter Nutzung des intramyokardialen pH-Monitorings. Er bezog dieses Resultat auf die kürzeren Zeitintervalle zwischen der Initiierung des kardiopulmonalen Bypasses und dem Beginn der Aortenklammung sowie zwischen der Öffnung der Aortenklamme und dem Entwöhnen von der Herzlungenmaschine. Der fehlende Unterschied hinsichtlich der Operationszeiten in dieser Studie lässt sich darauf zurückführen, dass in beiden Gruppen durch die identische Anwendung der pH-Sonden die Zeitintervalle vom Beginn der Bypasszeit bis zum Setzen der Klemme ähnlich waren.

Von Nachteil erwies sich, dass die Behandlungsgruppe mit rund vier Litern pro Patient erheblich mehr Kardioplegie benötigte als durchschnittlich ein Patient in der Kontrollgruppe mit nur rund 2,6 Litern. Die größere Menge an infundierter Kardioplegie in der Behandlungsgruppe, die gegeben wurde um den pH möglichst konstant oberhalb von 6,85 zu bewahren und elektrische Aktivität in der Klemmzeit zu verhindern, verursacht eine höhere Patientenbelas-

tung mit Kalium. Ein zu hoher Gehalt an Kalium kann die endothelium-vermittelte Vasodilatation beeinträchtigen und Vasospasmen hervorrufen (Earp und Mallia 1997, Yamamoto et al. 1993). Die auftretende Hyperkaliämie verursacht häufig atrioventrikulären Rhythmusstörungen (Ikonomidis et al. 1995). Die von Ikonomidis erwähnten Leitungsabnormalitäten konnten auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Die Patienten der Behandlungsgruppe waren in 72% der Fälle auf elektrische Stimulationen angewiesen mit einer signifikant häufigeren Anzahl an Defibrillationen, während in der Kontrollgruppe vergleichsweise mehr Patienten spontan in einen Sinusrhythmus zurückkehrten.

Hypothermie per se wirkt sich negativ auf die Plättchenfunktion aus und verstärkt dadurch postoperative Blutungsinzidenzen (Boldt et al. 1993, Earp und Mallia 1997). Aprotinin wiederum reduziert durch die Hemmung von Serin-Proteasen wie Plasmin (Sodha et al. 2006) die Fibrinolyse unter Verwendung von kalter Kardioplegie (Boldt et al. 1993). Da im vorliegenden Studiendesign nur unter Verwendung kalter Kardioplegie operiert wurde, konnte bei den meisten Patienten eine relativ kompetente Blutstillung unter Aprotinin erreicht werden. Der perioperative Blutverlust in beiden Gruppen erwies sich als relativ ähnlich.

6.2 Diskussion der postoperativen Daten

Hinsichtlich der Mortalität fanden sich in beiden Gruppen ähnliche Ergebnisse. Je zwei Patienten aus der Kontrollgruppe und aus der Behandlungsgruppe verstarben postoperativ. 2005 veröffentlichte Khuri eine Studie an 496 Patienten zur Untersuchung der Beziehung zwischen intraoperativer regionaler, myokardialer Azidose und dem Langzeitüberleben von Patienten nach kardialer Operation unter Nutzung des kardiopulmonalen Bypasses (Khuri et al. 2005). Dabei konnte er beim Auftreten regionaler Azidosen ein reduziertes Langzeitüberleben finden. Webster und seine Kollegen untersuchten 1999 die möglichen ätiologischen Hintergründe für die nachteiligen Effekte von intraoperativer Azidose auf das Langzeitüberleben. Zellkulturstudien zeigten, dass neben der Reperfusion die Azidose einen primären Auslöser für Apoptose darstellt (Webster et al. 1999). Da unser Beobachtungszeitraum sich nur auf die postoperative Krankenhausaufenthaltszeit erstreckte, können auf Grund fehlender Daten die Feststellungen Khuris nicht untermauert werden. Innerhalb des beschränkten Zeitraums verstarb jedoch ein Patient aus dem vorliegenden Patientengut, der eine schwere Azidose aufwies.

Neben intraoperativer myokardialer Azidose oder ischämischen Zuständen fand Khuri ein erhöhtes Patientenalter, Diabetes mellitus und eine verminderte präoperative linksventrikuläre EF als weitere unabhängige Determinanten für ein vermindertes Überleben nach kardialer Operation (Khuri et al. 2005). Im Kapitel 5.2.1 wurden diese präoperativen Risikofaktoren auf ihre Auswirkungen bezüglich der pH-Ergebnisse überprüft. In der vorliegenden Studie konnten allerdings keine wesentlichen Einflüsse der drei untersuchten Riskofaktoren, präoperative EF <50%, Diabetes mellitus und ein erhöhtes Alter ≥ 70 Jahre auf die integrierten und niedrigsten pH-Werte festgestellt werden. Damit konnten diese drei Faktoren zumindest in unserer Studie nicht als Determinanten für vermindertes postoperatives Überleben identifiziert werden.

Die nachteiligen Effekte von Azidose beziehen sich jedoch nicht nur auf Langzeitergebnisse, auch bezüglich des direkten postoperativen Outcomes sowie der Kurzzeitergebnisse wurden ungünstige Effekte unter azidotischen Bedingungen eruiert (Khuri et al. 1983, Khuri et al. 1988, Kumbhani et al. 2005). In der vorliegenden Studie konnten allerdings neben der Mortalität keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der CK-MB und der cTNI gefunden werden. Die partiell stark erhöhten postoperativen Konzentrationen der CK-MB, können zum Teil auch aus der Verwendung kalter Kardioplegie resultieren (Earp und Mallia 1997, Yau et al. 1993).

Neben der CK-MB wurde auch kardiales Troponin I als myokardialer Ischämieparameter in unsere Studie aufgenommen, da es ein sehr spezifischer Marker ist, der das Potenzial hat, myokardiale Schäden aufgrund inhomogener Myokardprotektion zu detektieren (Franke et al. 2001). Bezüglich dieses Parameters fand sich zu allen drei postoperativen Messzeitpunkten eine tendenziell geringere Konzentration in der Behandlungsgruppe. Trotz des nicht signifikanten Ausmaßes können geringfügig weniger ischämische Inzidenzen in der Behandlungsgruppe vermutet werden. Die nur leicht differierenden cTNI-Konzentrationen in beiden Gruppen erlauben weitere Rückschlüsse auf identische protektive Resultate. Dies wird im Kapitel 6.3 anhand der pH-Werte, der primären Zielparameter, fortführend diskutiert.

Diese Interpretation lassen auch das HZV und die EF zu. Denn obwohl das nach vier Stunden postoperativ gemessene Herzzeitvolumen einen tendenziell besseren Effekt in der Behandlungsgruppe zeigte, konnte kein bedeutsamer Unterschied festgestellt werden. Dies traf auch

für die EF zu, bei der geringfügige Differenzen zugunsten der Kontrollgruppe zu identifizieren waren.

In der vorliegenden Studie konnten trotz des Fehlens signifikanter Unterschiede in der Intubations- und Intensivstationsliegezeit sowie in der gesamten Krankenhausaufenthaltsdauer tendenziell kürzere Zeiten in der Behandlungsgruppe festgestellt werden. Trotz der fehlenden markanten Differenz spiegelt diese Neigung auch die Ergebnisse anderer Autoren wieder (Khuri et al. 2005).

6.3 Diskussion der pH-Werte

Seit Beginn wurde das intraoperative Aufzeichnen der myokardialen pH-Werte von Khuri als sehr verlässlich eingestuft den Grad des regional ischämischen Schadens quantitativ wiederzugeben (Khuri et al. 1984). Auch andere Studien bestätigten, dass das Ausmaß des intramyokardialen pH-Anstiegs die Adäquanz der myokardialen Preservation und damit dem myokardialen Zustand unter ischämischen Bedingungen akkurat widerspiegelt (Khuri et al. 1983, Lange et al. 1983).

Die in der vorliegenden Studie vor jeder Kardioplegiegabe in der Vorder- und Hinterwand dokumentierten pH-Werte zeigten vor der ersten Kardioplegiegabe noch leicht höhere Werte in der Kontrollgruppe. Durch die ständige pH-Überwachung und gezielte Intervention, wurde die Differenz der pH-Werte zwischen beiden Gruppen im Laufe der Operation zugunsten der Behandlungsgruppe größer. Kurz vor dem Öffnen der Aortenklemme konnte in der Hinterwand sogar ein signifikant höherer Durchschnittswert in der Behandlungsgruppe festgestellt werden. Dass die Möglichkeit, regional ischämische Veränderungen schnell zu quantifizieren, dem Operateur ermöglicht sein operatives Verfahren so zu modifizieren, dass größere ischämische Insulte vermieden werden können, stellte auch Khabbaz fest (Khabbaz et al. 2001). Wie an den niedrigsten pH-Werten ersichtlich, konnte unsere Studie das komplette Vermeiden ischämischer Inzidenzen nicht erzielen. Dies kann jedoch auch das Resultat der vielen Begleiterkrankungen der Patienten sein. Die tiefsten durchschnittlichen pH-Werte, die auf eine mangelhafte myokardiale Protektion hinweisend sind (Khuri et al. 1983), waren in beiden Gruppen nicht wesentlich verschieden. Tatsächlich konnte von den vier unter der Studie verstorbenen Patienten, der Patient der Kontrollgruppe mit unklarer Todesursache mit dem fast niedrigsten posterioren pH-Wert von 5,88 des gesamten Studienkollektivs identifi-

ziert werden. Auch der zweite verstorbene Patient der Kontrollgruppe zeigte den tiefsten pH in der Hinterwand bei 6,17 auf.

Als besserer Prädiktor bezüglich der gesamten Adäquanz der myokardialen Protektion stellte sich der mittlere integrierte pH-Wert heraus (Khabbaz et al. 2001, Khuri et al. 1985). Khabbaz beschrieb einen geringen integrierten pH als direkt korrelierend zu einer dürftigen Myokardprotektion (Khabbaz et al. 2001). Da sich der mittlere integrierte pH in unserer Studie in beiden Gruppen stets oberhalb der Schwelle von 6,85 befand und nur der letzte mittlere Wert der Hinterwand in beiden Gruppen geringfügig niedriger war, kann nach Khabbaz' Beschreibung von einer guten Protektion im Gesamtkollektiv ausgegangen werden. Khuri beschrieb in einer seiner klinischen Studien den integrierten pH-Wert während der Klemmzeit als den Wert mit dem größten Risikopotenzial bezüglich der postoperativen Mortalität (Khuri et al. 2005). Er definierte einen Schwellenwert von 6,34, der beim Unterschreiten in der Vorder- oder Hinterwand mit einem zweifach höheren Mortalitätsrisiko im Langzeit-Outcome behaftet ist. Dies konnte in unserem Studienkollektiv bestätigt werden.

Tendenziell prognostisch negative Auswirkungen konnten auch bezüglich einer präoperativen EF kleiner 50% festgestellt werden. Dieses Ergebnis verifizierte Khuri bereits in seiner ersten klinischen Studie über das myokardiale pH-Management (Khuri et al. 1983).

6.4 Diskussion der Komplikationen

Das System des myokardialen pH-Monitorings wurde in der bisherigen Literatur als großer Durchbruch im Gebiet der myokardialen Protektion beschrieben (Khabbaz et al. 2001, Khuri et al. 2005). In der vorliegenden Studie fanden sich bei insgesamt 23 Patienten der 100 Studienteilnehmer postoperative Komplikationen. Mit 15% stellten Lacerationen im Bereich der Sondeneinstichstellen die häufigsten Komplikationen dar. Davon mussten fünf im Rahmen einer Reoperation behoben werden. Die Hinterwand war dabei in beiden Gruppen häufiger betroffen als die Vorderwand. Derart Komplikationen konnte mittels der zur Verfügung stehenden Literatur zum myokardialen pH-Management nicht bestätigt werden. Einzig die einfache Handhabbarkeit der Sonden fand mehrfache Erwähnung (Khabbaz et al. 2001, Khuri et al. 1984, Lange et al. 1983, Okamoto et al. 1997). Die Resultate dazu werden im Folgenden diskutiert.

6.5 Ökonomischer Hintergrund

Das von Khuri entwickelte myokardiale pH-Monitoring-System wurde erstmals 1983 beschrieben. Wie in darauf folgenden Studien bestätigt, wird die Anwendung des Systems, im Detail die Implantation der Elektroden, als praktikabel, sensitiv und relativ atraumatisch implantierbar geschildert (Khuri et al. 1984, Khuri et al. 1985, Randolph et al. 1986). Im Vergleich zu herkömmlichen Protektionsverfahren wiesen Okamoto und seine Mitarbeiter die on-line-pH-Methode als vergleichbar bezüglich Sicherheit und Effektivität aus (Okamoto et al. 1997). Auch in unserer Studie erwies sich die Implantation der Elektroden als relativ praktikabel. Die Implantationstechnik wurde allen Operateuren vorher erläutert, so dass sich diese mitsamt der Befestigung der Elektroden durch eine 5-0 Prolene Naht nicht als problematisch zeigte. Jedoch stellte sich die jeweils zuvor durchgeführte Zwei-Punkt-Kalibrierung der pH-Sonden als zeitintensiv heraus. Zunächst mussten beide Sonden in zwei Kaliumchloridlösungen kalibriert werden. Eine Lösung wies einen hohen, die andere Lösung einen niedrigen pH-Wert auf, innerhalb derer sich die pH-Werte der Patienten beliefen. Die Zeit bis zum Erreichen des pHs der jeweiligen Lösung erstreckte sich über mehrere Minuten. Anschließend konnten die Sonden ins Myokard eingebracht werden. Zur Stabilisierung musste vor der Aortenklammung erneut fünf Minuten gewartet werden. Dies erwies sich als leicht hinderlich im Operationsablauf. Da bei neun Patienten des Studienkollektivs während des operativen Vorgangs ein Defekt der Elektroden festzustellen war, kam es insbesondere bei diesen Patienten zur erheblichen Störung des normalen operativen Ablaufs. Bei einigen dieser Patienten war der Defekt nicht zu beheben und ein neues Set an Sonden musste genutzt werden. Dies bedeutete jedoch einen weiteren erheblichen finanziellen Aufwand, da sich ein Sonden-set auf ungefähr 400 Euro beläuft.

Der in Khuris erster Studie zum myokardialen pH-Management beschriebene minimale Gewebsdefekt durch das Implantieren der Elektroden (Khuri et al. 1984) konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Durch die ein Millimeter breiten Elektroden entstanden teilweise ernsthafte Lacerationen an den Einstichstellen, die die häufigsten sondenassoziierte Komplikationen darstellten. Von den 100 operierten Patienten kam es bei 15 zu Blutungen im Bereich der Einstichstellen. Von diesen bei 15 Patienten auftretenden Blutungen mussten fünf im Rahmen einer Reoperation behoben werden. Außerdem stellten sich die Sonden als sehr störepfindlich heraus, so dass nach einigen mechanischen Interventionen unglaubliche pH-Werte angezeigt wurden und bei einigen Patienten die Elektroden trotz der Nahtbefestigung aus ihrer Position rutschten.

7 Schlussfolgerungen

7.1 Bewertung der Ergebnisse

Seit Einführung des myokardialen pH-Monitorings in den klinischen Bereich ist die Methode der Visualisierung ischämisch-azidotischer Zustände von verschiedenen Autoren aufgegriffen und untersucht worden. Dabei konnten bisher kaum negative und kritische Bewertungen gefunden werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern eine eher kritische Beurteilung des myokardialen pH-Managements.

Die Nutzung des myokardialen pH-Monitorings liefert reproduzierbare Daten. Weiterhin erlaubt das Erkennen von Azidosen, dass eine gesteigerte Mortalität erwarten werden kann. Allerdings zeigte sich bezüglich der Myokardprotektion keine Verbesserung. Einerseits brachte bereits die etablierte Standardprotektion eine hohe Sicherheit mit sich, außerdem konnten auch häufige Interventionen in der Behandlungsgruppe Azidosen nicht generell verhindern. So waren die prognostizierten bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der pH-Werte, der inotropen Unterstützung und der postoperativen Laborparameter im Gruppenvergleich nicht aufzufinden. Darüber hinaus wurden bezüglich ökonomischen und finanziellen Gesichtspunkten nachteilige Effekte festgestellt. Um den reibungslosen Operationsablauf unter Nutzung der pH-Sonden zu gewährleisten, bedarf es zum vollständigen Aufbau und Installation des Systems sowie dessen Kontrolle während der Operation einem erhöhten personellen Aufwand. Weiterhin wird für jeden Patienten ein komplettes Sondenset benötigt, dass sich im Rahmen von ungefähr 400 Euro beläuft.

Als Kandidaten für die Anwendung des pH-Monitoring-Systems eignen sich Patienten jeder Altersklasse, da Alter per se keinen nachteiligen Effekt auf die postoperativen pH-Werte aufzuweisen hatte. Die Nutzung der pH-Sonden ist besonders bei Patienten mit einem ausschweifenden Risikoprofil und dilatativen Kardiomyopathien mit Bedacht zu wählen, um durch die potenziellen Läsionen kein zusätzliches perioperatives Risiko einzugehen. Andererseits versprachen sich Khuri und seine Mitarbeiter genau damit den Durchbruch, gefährliche Azidosen unter Verwendung des myokardialen pH-Managements frühzeitig zu erkennen. Dadurch sollten die perioperative Mortalität, der inotropischer Bedarf und die postoperativen Langzeitergebnisse insbesondere bei Risikopatienten minimiert werden.

Überdies ist das Studienkollektiv mit 50 versus 50 Patienten für eine Bewertung der Methode zu klein. Zur Auswertung wären daher die Multicenterergebnisse von Interesse. Ferner macht die hohe Komplikationsrate die potentiellen Vorteile der Methode zunichte. Vermutlich aus diesem Grund wurde das Verfahren inzwischen vom Markt genommen.

7.2 Ausblick

Der potenzielle Stellenwert des intramyokardialen pH-Monitorings konnte anhand dieser Studie nicht untermauert werden. Neben fehlenden wesentlichen Unterschieden zum herkömmlichen Verfahren bringt die Methode des myokardialen pH-Managements ein vergrößertes Risikoprofil mit sich. Zur Etablierung des Systems bedarf es einer Formüberarbeitung der zu implantierenden Sonden. Einerseits müssten sie eine dünnere und flexiblere Form erhalten, um Lacerationen möglichst zu vermeiden. Andererseits müssten die Sonden störunempfindlicher sein. Zum jetzigen Zeitpunkt rechtfertigen die vorliegenden Resultate keinen klinischen Einsatz.

8 Literaturverzeichnis

1. Acar C, Partington MT, Buckberg GD. 1991. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XX. Reperfusate composition: detrimental effects of initial asanguineous cardioplegic washout after acute coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 101 (2):294-302.
2. Adamsons K, Jr., Daniel SS, Gandy G, James LS. 1964. Influence of Temperature on Blood Ph of the Human Adult and Newborn. *J Appl Physiol*, 19:897-900.
3. Allen BS, Buckberg GD, Rosenkranz ER, Plested W, Skow J, Mazzei E, Scanlan R. 1992. Topical cardiac hypothermia in patients with coronary disease. An unnecessary adjunct to cardioplegic protection and cause of pulmonary morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 104 (3):626-631.
4. Amrani M, Yacoub MH, Royston D. 1999. Myocardial protection for cardiac surgery: classical views and new trends. *Int Anesthesiol Clin*, 37 (2):39-53.
5. An J, Camara AK, Chen Q, Stowe DF. 2003. Effect of low $[CaCl_2]$ and high $[MgCl_2]$ cardioplegia and moderate hypothermic ischemia on myoplasmic $[Ca^{2+}]$ and cardiac function in intact hearts. *Eur J Cardiothorac Surg*, 24 (6):974-985.
6. Barden C, Hansen M. 1995. Cold versus warm cardioplegia: recognizing hemodynamic variations. *Dimens Crit Care Nurs*, 14 (3):114-123; quiz 124-116.
7. Beyersdorf F, Sarai K, Maul FD, Wendt T, Satter P. 1991. Immediate functional benefits after controlled reperfusion during surgical revascularization for acute coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 102 (6):856-866.
8. Biagioli B, Giomarelli P, Gnudi G, Artioli E, Simeone F, Paolini G, Marchetti L, Grossi A. 1993. Myocardial function in early hours after coronary artery bypass grafting: comparison of two cardioplegic methods. *Ann Thorac Surg*, 56 (6):1315-1323.

9. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. 1950. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg*, 132 (5):849-866.
10. Bodenhamer RM, DeBoer LW, Geffin GA, O'Keefe DD, Fallon JT, Aretz TH, Haas GS, Daggett WM. 1983. Enhanced myocardial protection during ischemic arrest. Oxygenation of a crystalloid cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 85 (5):769-780.
11. Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G. 1996. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg*, 62 (1):130-135.
12. Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Bill S, Dapper F, Hempelmann G. 1993. Platelet function in cardiac surgery: influence of temperature and aprotinin. *Ann Thorac Surg*, 55 (3):652-658.
13. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG. 1975. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 16 (3):241-260.
14. Buckberg GD. 1987. Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 93 (1):127-139.
15. Buckberg GD. 1990. Recent advances in myocardial protection using antegrade/retrograde blood cardioplegia. *Schweiz Med Wochenschr*, 120 (42):1539-1545.
16. Buckberg GD. 1995. Update on current techniques of myocardial protection. *Ann Thorac Surg*, 60 (3):805-814.
17. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. 1977. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and

- metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 73 (1):87-94.
18. Caputo M, Bryan AJ, Calafiore AM, Suleiman MS, Angelini GD. 1998. Intermittent antegrade hyperkalaemic warm blood cardioplegia supplemented with magnesium prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 14 (6):596-601.
 19. Chitwood WR, Jr., Wixon CL, Norton TO, Lust RM. 1995. Complex valve operations: antegrade versus retrograde cardioplegia? *Ann Thorac Surg*, 60 (3):815-818.
 20. Chiu RC, Blundell PE, Scott HJ, Cain S. 1979. The importance of monitoring intramyocardial temperature during hypothermic myocardial protection. *Ann Thorac Surg*, 28 (4):317-322.
 21. Christakis GT, Koch JP, Deemar KA, Fremes SE, Sinclair L, Chen E, Salerno TA, Goldman BS, Lichtenstein SV. 1992. A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery. *Ann Thorac Surg*, 54 (3):449-457; discussion 457-449.
 22. Cleveland JC, Jr., Meldrum DR, Rowland RT, Banerjee A, Harken AH. 1996. Optimal myocardial preservation: cooling, cardioplegia, and conditioning. *Ann Thorac Surg*, 61 (2):760-768.
 23. Cohen G, Borger MA, Weisel RD, Rao V. 1999. Intraoperative myocardial protection: current trends and future perspectives. *Ann Thorac Surg*, 68 (5):1995-2001.
 24. Cohen NM, Wise RM, Wechsler AS, Damiano RJ, Jr. 1993. Elective cardiac arrest with a hyperpolarizing adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener. A novel form of myocardial protection? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 106 (2):317-328.
 25. Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, Buda DA. 1996. Cerebral hyperthermia during cardiopulmonary bypass in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 111 (1):268-269.

26. Crittenden MD. 2001. Intraoperative metabolic monitoring of the heart: I. Clinical assessment of coronary sinus metabolites. *Ann Thorac Surg*, 72 (6):S2220-2226; discussion S2267-2270.
27. De Paulis R, Penta De Peppo A, Colagrande L, Nardi P, Tomai F, Forlani S, Scafuri A, Piciche M, Chiariello L. 2002. Troponin I release after CABG surgery using two different strategies of myocardial protection and systemic perfusion. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 43 (2):153-159.
28. Dearani JA, Axford TC, Patel MA, Healey NA, Lavin PT, Khuri SF. 2001. Role of myocardial temperature measurement in monitoring the adequacy of myocardial protection during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 72 (6):S2235-2243; discussion S2243-2234, S2267-2270.
29. Deuvaert FE, Cohn LH, Collins JJ, Jr. 1973. The detection of ischemic myocardium by surface pH measurements. *Surgery*, 74 (3):437-443.
30. Earp JK, Mallia G. 1997. Myocardial protection for cardiac surgery: the nursing perspective. *AACN Clin Issues*, 8 (1):20-32.
31. Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV. 1992. Crystalloid cardioplegia and hypothermia do not impair endothelium-dependent relaxation or damage vascular smooth muscle of epicardial coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 104 (5):1365-1374.
32. Follette DM, Mulder DG, Maloney JV, Buckberg GD. 1978. Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 76 (5):604-619.
33. Franke U, Wahlers T, Cohnert TU, Koenig J, Rath NF, Wirsing M, Haverich A. 2001. Retrograde versus antegrade crystalloid cardioplegia in coronary surgery: value of troponin-I measurement. *Ann Thorac Surg*, 71 (1):249-253.
34. Franke UF, Korsch S, Wittwer T, Albes JM, Wippermann J, Kaluza M, Rahmanian PB, Wahlers T. 2003. Intermittent antegrade warm myocardial protection compared to

- intermittent cold blood cardioplegia in elective coronary surgery--do we have to change? *Eur J Cardiothorac Surg*, 23 (3):341-346.
35. Gay WA, Jr., Ebert PA. 1973. Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery*, 74 (2):284-290.
 36. Gundry SR, Kirsh MM. 1984. A comparison of retrograde cardioplegia versus antegrade cardioplegia in the presence of coronary artery obstruction. *Ann Thorac Surg*, 38 (2):124-127.
 37. Hayashida N, Ikonomidis JS, Weisel RD, Shirai T, Ivanov J, Carson SM, Mohabeer MK, Tumiaty LC, Mickle DA. 1994. The optimal cardioplegic temperature. *Ann Thorac Surg*, 58 (4):961-971.
 38. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. 1976. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation*, 54 (2):193-202.
 39. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. 1978. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. The importance of magnesium in cardioplegic infusates. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 75 (6):877-885.
 40. Ikonomidis JS, Rao V, Weisel RD, Hayashida N, Shirai T. 1995. Myocardial protection for coronary bypass grafting: the Toronto Hospital perspective. *Ann Thorac Surg*, 60 (3):824-832.
 41. Jennings RB, Reimer KA. 1981. Lethal myocardial ischemic injury. *Am J Pathol*, 102 (2):241-255.
 42. Kaijser L, Jansson E, Schmidt W, Bomfim V. 1985. Myocardial energy depletion during profound hypothermic cardioplegia for cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 90 (6):896-900.

43. Kamlot A, Bellows SD, Simkhovich BZ, Hale SL, Aoki A, Kloner RA, Kay GL. 1997. Is warm retrograde blood cardioplegia better than cold for myocardial protection? *Ann Thorac Surg*, 63 (1):98-104.
44. Khabbaz KR, Zankoul F, Warner KG. 2001. Intraoperative metabolic monitoring of the heart: II. Online measurement of myocardial tissue pH. *Ann Thorac Surg*, 72 (6):S2227-2233; discussion S2233-2224, S2267-2270.
45. Khuri SF, Marston WA, Josa M, Braunwald NS, Cavanaugh AC, Hunt H, Barsamian EM. 1985. Observations on 100 patients with continuous intraoperative monitoring of intramyocardial pH. The adverse effects of ventricular fibrillation and reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 89 (2):170-182.
46. Khuri SF, Josa M, Marston W, Braunwald NS, Smith B, Tow D, VanCisin M, Barsamian EM. 1983. First report of intramyocardial pH in man. II. Assessment of adequacy of myocardial preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 86 (5):667-678.
47. Khuri SF, Marston W, Josa M, Crowe W, Macera R, Zierler M, Lange R, Miller W. 1984. First report of intramyocardial pH in man: I. Methodology and initial results. *Med Instrum*, 18 (3):167-171.
48. Khuri SF, Warner KG, Josa M, Butler M, Hayes A, Hanson R, Siouffi S, Barsamian EM. 1988. The superiority of continuous cold blood cardioplegia in the metabolic protection of the hypertrophied human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 95 (3):442-454.
49. Khuri SF, Healey NA, Hossain M, Birjiniuk V, Crittenden MD, Josa M, Treanor PR, Najjar SF, Kumbhani DJ, Henderson WG. 2005. Intraoperative regional myocardial acidosis and reduction in long-term survival after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129 (2):372-381.
50. Kirklin JW. 1990. Technical and scientific advances in cardiac surgery over the past 25 years. *Ann Thorac Surg*, 49 (1):26-31.
51. Kirsch U, Rodewald G, Kalmar P. 1972. Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 63 (1):121-130.

52. Knoll D, Kirchhoff PG, Nordbeck H, Orellano L, Radke J, Regensburger D, Schaper J, Schlemminger H, Spieckermann PG. 1975. [Comparison of tolerance to ischemia in human and animal myocardium during various forms of induced cardiac arrest (author's transl)]. *Thoraxchir Vask Chir*, 23 (3):313-317.
53. Knoll D, Bretschneider HJ, Brunner L, Hellberg K, Kalbow K, Kirchhoff PG, Kohl FV, Koncz J, Nordbeck H, Sakai K, Stapenhorst K, Spieckermann PG. 1973. [Proceedings: Monitoring of intramyocardial and epicardial pH as a criterion--also for the clinical surgeon, to control the resuscitability of the artificially arrested heart (author's transl)]. *Thoraxchir Vask Chir*, 21 (4):310-313.
54. Kumbhani DJ, Healey NA, Birjiniuk V, Crittenden MD, Treanor PR, Al-Tabbaa AK, Khuri SF. 2004. Intraoperative regional myocardial acidosis predicts the need for inotropic support in cardiac surgery. *Am J Surg*, 188 (5):474-480.
55. Kumbhani DJ, Healey NA, Biswas KS, Birjiniuk V, Crittenden MD, Treanor PR, Khuri SF. 2005. Adverse 30-day outcomes after cardiac surgery: predictive role of intraoperative myocardial acidosis. *Ann Thorac Surg*, 80 (5):1751-1757.
56. Kurabayashi M. 2005. [Role of magnesium in cardiac metabolism]. *Clin Calcium*, 15 (11):77-83.
57. Lange R, Kloner RA, Zierler M, Carlson N, Seiler M, Khuri SF. 1983. Time course of ischemic alterations during normothermic and hypothermic arrest and its reflection by on-line monitoring of tissue pH. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 86 (3):418-434.
58. Lasley RD, Rhee JW, Van Wylen DG, Mentzer RM, Jr. 1990. Adenosine A1 receptor mediated protection of the globally ischemic isolated rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 22 (1):39-47.
59. Lichtenstein SV, Ashe KA, el Dalati H, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS. 1991. Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 101 (2):269-274.

60. Lie JT, Pairolero PC, Holley KE, McCall JT, Thompson HK, Jr., Titus JL. 1975. Time course and zonal variations of ischemia-induced myocardial cationic electrolyte derangements. *Circulation*, 51 (5):860-866.
61. Liu X, Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, 3rd, Deaton DW, Das DK. 1994. Normothermic cardioplegia prevents intracellular calcium accumulation during cardioplegic arrest and reperfusion. *Circulation*, 90 (5 Pt 2):II316-320.
62. MacGregor DC, Wilson GJ, Holness DE, Lixfeld W, Yasui H, Tanaka S, Silver MD, Gunstensen J. 1974. Intramyocardial carbon dioxide tension. A guide to the safe period of anoxic arrest of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 68 (1):101-107.
63. Mair J, Wagner I, Puschendorf B, Mair P, Lechleitner P, Dienstl F, Calzolari C, Larue C. 1993. Cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. *Lancet*, 341 (8848):838-839.
64. Matsuura H, Lazar HL, Yang X, Rivers S, Treanor P, Bernard S, Shemin RJ. 1993. Warm versus cold blood cardioplegia--is there a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 105 (1):45-51.
65. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JB. 1955. Elective cardiac arrest. *Lancet*, 269 (6879):21-22.
66. Menasche P, Peynet J, Touchot B, Aziz M, Haydar S, Perez G, Veyssie L, Montenegro J, Bloch G, Piwnica A. 1992. Normothermic cardioplegia: is aortic cross-clamping still synonymous with myocardial ischemia? *Ann Thorac Surg*, 54 (3):472-477; discussion 478.
67. Mizutani S, Al-Dadah AS, Bloch JB, Prasad SM, Diodato MD, Schuessler RB, Damiano RJ, Jr., Lawton JS. 2006. Hyperkalemic cardioplegia-induced myocyte swelling and contractile dysfunction: prevention by diazoxide. *Ann Thorac Surg*, 81 (1):154-159.

68. Nakanishi T, Okuda H, Kamata K, Seguchi M, Nakazawa M, Takao A. 1987. Influence of acidosis on inotropic effect of catecholamines in newborn rabbit hearts. *Am J Physiol*, 253 (6 Pt 2):H1441-1448.
69. Nappi G, Torella M, Romano G. 2002. Clinical evaluation of normothermic cardiopulmonary bypass and cold cardioplegia. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 43 (1):31-36.
70. Okamoto F, Sugawara H, Minatoya Y, Adachi A, Sakai K, Shimoyama Y, Tanimura H. 1997. Recent experience of integrated myocardial management: the newest strategy for myocardial protection. *Artif Organs*, 21 (7):798-802.
71. Orchard CH, Kentish JC. 1990. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol*, 258 (6 Pt 1):C967-981.
72. Preusse CJ, Schulte HD, Bircks W. 1987. High volume cardioplegia. *Ann Chir Gynaecol*, 76 (1):39-45.
73. Rahn H, Reeves RB, Howell BJ. 1975. Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution. *Am Rev Respir Dis*, 112 (2):165-172.
74. Randolph JD, Toal KW, Geffin GA, DeBoer LW, O'Keefe DD, Khuri SF, Daggett WM. 1986. Improved myocardial preservation with oxygenated cardioplegic solutions as reflected by on-line monitoring of intramyocardial pH during arrest. *J Vasc Surg*, 3 (2):216-225.
75. Robinson LA, Schwarz GD, Goddard DB, Fleming WH, Galbraith TA. 1995. Myocardial protection for acquired heart disease surgery: results of a national survey. *Ann Thorac Surg*, 59 (2):361-372.
76. Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD, Robertson JM, Vinten-Johansen J, Bugyi HI. 1986. Safety of prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. III. Aspartate enrichment of glutamate-blood cardioplegia in energy-depleted hearts after ischemic and reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 91 (3):428-435.

77. Rovetto MJ, Lamberton WF, Neely JR. 1975. Mechanisms of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts. *Circ Res*, 37 (6):742-751.
78. Shumway NE, Lower RR, Stofer RC. 1959. Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. *Surg Gynecol Obstet*, 109:750-754.
79. Siouffi SY, Kwasnik EM, Khuri SF. 1987. Methods for the metabolic quantification of regional myocardial ischemia. *J Surg Res*, 43 (4):360-378.
80. Sodha NR, Boodhwani M, Bianchi C, Ramlawi B, Sellke FW. 2006. Aprotinin in cardiac surgery. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 4 (2):151-160.
81. Speziale G, Ferroni P, Ruvolo G, Fattouch K, Pulcinelli FM, Lenti L, Gazzaniga PP, Marino B. 2000. Effect of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cytokine production and platelet function. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 41 (6):819-827.
82. Steenbergen C, Perlman ME, London RE, Murphy E. 1993. Mechanism of preconditioning. Ionic alterations. *Circ Res*, 72 (1):112-125.
83. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, Femes SE, Mickle DA, Romaschin AD, Harding RS, Ivanov J, Madonik MM, Ross IM, et al. 1986. Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 91 (6):888-895.
84. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, Madonik MM, Ivanov J, Warbick-Cerone A, Johnston LG, Cawthorn RH, Mullen JC, Glynn MF, et al. 1987. Dipyridamole reduced myocardial platelet and leukocyte deposition following ischemia and cardioplegia. *J Surg Res*, 42 (6):642-652.
85. Toller W, Wolkart G, Stranz C, Metzler H, Brunner F. 2005. Contractile action of levosimendan and epinephrine during acidosis. *Eur J Pharmacol*, 507 (1-3):199-209.

86. van Asbeck BS, Hoidal J, Vercellotti GM, Schwartz BA, Moldow CF, Jacob HS. 1985. Protection against lethal hyperoxia by tracheal insufflation of erythrocytes: role of red cell glutathione. *Science*, 227 (4688):756-759.
87. Webster KA, Discher DJ, Kaiser S, Hernandez O, Sato B, Bishopric NH. 1999. Hypoxia-activated apoptosis of cardiac myocytes requires reoxygenation or a pH shift and is independent of p53. *J Clin Invest*, 104 (3):239-252.
88. Yamamoto N, Hisamochi K, Morimoto T, Nakayama Y, Senoo Y, Teramoto S. 1993. [Comparison between antegrade and retrograde cardioplegia with warm blood]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*, 41 (12):2311-2318.
89. Yau TM, Carson S, Weisel RD, Ivanov J, Sun Z, Yu R, Glynn MF, Teasdale SJ. 1992. The effect of warm heart surgery on postoperative bleeding. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103 (6):1155-1162; discussion 1162-1153.
90. Yau TM, Ikonomidis JS, Weisel RD, Mickle DA, Ivanov J, Mohabeer MK, Tumiati L, Carson S, Liu P. 1993. Ventricular function after normothermic versus hypothermic cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 105 (5):833-843; discussion 843-834.

9 Anhang

9.1 Danksagung

Allen Beteiligten danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. T. Wahlers für die Bereitstellung des Themas,

Herrn PD Dr. med. U. Franke für die Betreuung bei der Auswertung der Daten und der Erstellung der Arbeit,

Herrn Dr. med. J. Strauch für die Betreuung bei der Datenerhebung,

Frau Katrin Hornung für die unterstützende Zusammenarbeit bei der Datensammlung und das gewissenhafte Ausfüllen der Studienprotokolle,

Frau Dr. H. Hoyer vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation für ihre hilfreiche Beratung bei der statistischen Auswertung dieser Studie,

meinen Eltern Reiner und Kathrein sowie meinem Bruder für ihre Geduld, für die finanzielle Unterstützung sowie für die vielen guten Ratschläge und Aufmunterungen während der Zeit der Anfertigung dieser Arbeit,

meinem Freund Andreas für seine Unterstützung, Geduld und die aufmunternden Worte,

meinen Freunden für ihre Ratschläge und motivierenden Gespräche.

9.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- PD Dr. med U. Franke, Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie Jena,
- Dr. Hoyer, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation Jena,
- Frau Katrin Hornung, Medizinisch-Technische Assistentin an der FSU Jena

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder eine andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 11.04.08